EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DER EINNAHME UND DES MISSBRAUCHES BROMHALTIGER SCHLAFMITTEL UND DEREN KLINIK AN EINEM PSYCHIATRISCHEN PATIENTENGUT

Nikolaus ANEMÜLLER

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
Direktor: Prof. Dr. W. Spann

und

Der Psychiatrischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

der

Universität München

EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DER EINNAHME UND DES MISSBRAUCHES BROMHALTIGER SCHLAFMITTEL UND DEREN KLINIK AN EINEM PSYCHIATRISCHEN PATIENTENGUT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Nikolaus Anemüller

aus

Bernau am Chiemsee

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.Dr. ACKENHEIL
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.H. HIPPIUS
Dekan:	Prof.Dr.W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Diese Doktorarbeit von mir wurde in der Psychiatrischen Klinik der Universität München und im Institut für Rechtsmedizin München in der Zeit von 1976 bis 1980 durchgeführt.

Für die hilfreichen Bemühungen und die Unterstützung im Zusammenhang mit den analytischen Laboruntersuchungen und Korrekturen habe ich den Herren Prof.Dr.phil.nat. G. Hauck! , Dr. G. Drasch sowie Priv.-Doz.Dr. med. M. Ackenheil zu danken.

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
1.	Einleitung	1
1.1	Suchtproblematik	1
1.2	Pharmakologie von Brom-u.Bromureidverbindungen	5
2.	Problemstellung und Zielsetzung	8
3.	Material und Methode	9
3.1	Auswahl und Einteilung des Patientengutes	9
3.2	Analyse von Brom u.Bromderivaten mit Hilfe der Röntgenfluoreszenz	12
4.	Ergebnisse	13
4.1	Epidemiologie des Bromureidmißbrauches	13
4.1.1.	Häufigkeit der Einnahme von bromhaltigen Schlafmitteln einer psychiatrischen Klinik	13
4.1.2	Geschlechtsverteilung	16
4.1.3	Altersverteilung	17
4.2	Klinik der chronischen Bromintoxikation	20
4.2.1	Neurologisch-psychiatrische Symptomatik	20
4.2.2	EEG-Veränderungen durch Bromharnstoffderivate	23
4.2.3	Psychopathologische Symptomatik	25
4.3	Diagnoseverteilung	27
4.4	Persönlichkeitsprofil im MMPI-Test	29
4.4.1	Einzelprofile brompositiver Patienten	29
4.4.2	Gruppenprofil von Neurotikerinnen in verschiedenen Brombereichen	35
5.	Diskussion	38
6.	Zusammenfassung	54
	Literaturverzeichnis	56

1. Einleitung

1.1. Suchtproblematik

Aus einer unerträglich erscheinenden Wirklichkeit in eine erwünschte Scheinwelt zu flüchten, ist eine weit verbreitete Fehlhaltung. Die Erscheinungsformen dieses pathologischen Phänomens sind Alkoholismus und Drogensucht, sowie die stofflich ungebundenen Suchtformen wie z.B. Pyromanie, sexuelle Triebentartung, Spielsucht, Arbeitswut, Sammelsucht, Fernsehen aber auch Aberglaube, Astrologie und die sogenannten "Jugendreligionen" sind dazuzurechnen. Im Prinzip kann jede Richtung menschlichen Strebens und Handelns süchtig entarten (v. Gebsattel).

Aus zweierlei Gründen beschäftigen uns die beiden erstgenannten Formen besonders. Zum einen in seiner Qualität, da bei dieser Suchtform die gesellschaftliche Funktionstüchtigkeit der Betroffenen beeinträchtigt ist, zum anderen in seiner erschreckend zunehmenden Quantität. Vermutlich sind heute mehr als eine Million Bundesbürger vom Alkohol abhängig. Die Drogenszene der Bundesrepublik zeigt ein sprunghaftes Ansteigen des Alkoholismus, parallel dazu ein laufendes Zunehmen des Arzneimittelmißbrauches.

Aufgrund des quantitativen Ausmaßes bestimmter Wirkungsmerkmale kann gemäß einer Einteilung der WHO durch folgende in diesem Zusammenhang relevante Substanzen (Arzneimittel,Drogen)mit unerschiedlichen zentralen Wirkungen eine Abhängigkeit ausgelöst werden.

- generell (Alkohol,Hypnotika, Tranquilizer)
  oder selektiv (Opiate) zentral dämpfende Substanzen
  (Spannungslösung, Euphorie)
- generell (Amphetamine, Kokain,Koffein)
  oder selektiv(Halluzinogene) zentral erregende Substanzen
  (Leistungssteigerung, phantastisches Erleben)

Medikamentenabhängigkeit wird in erster Linie durch Schlaf-, Beruhigungs-,Schmerz- und Anregungsmittel erzeugt. Diese werden von den meisten Menschen ohne Schaden nur bei Bedarf genommen. Der suchtbereite Mensch gewöhnt sich an sie, er spürt ihre spannungslösende, euphorisierende und leistungssteigernde Wirkung , die er nicht mehr missen möchte.

Unter 80 000 im Jahr 1974 von den Verbänden der Deutschen Hauptstelle gegen Suchtgefahren (DHS) behandelten Suchtkranken waren immerhin 14 % von Medikamenten abhängig. Medizinisch gesehen gibt es dabei zwei Arten des Mißbrauches zu unterscheiden.

a) Die Unsicherheit über die Abschätzung des normalen Gebrauches, denn viele Beschwerden, mit denen der Patient zum Arzt kommt, liegen noch im Spielraum normaler Funktionen. Sie erfordern keine medikamentöse Behandlung, sondern eine Umstellung falscher Lebensgewohnheiten.

b) Der eigentliche Mißbrauch: Er liegt dann vor, wenn ein Medikament aus nichtmedizinischer Indikation oder in zu hoher Dosierung akut oder chronisch eingenommen wird. Die psychotrope Wirkung sedierender oder analgetischer Präparate beinhaltet eine Veränderung von Stimmung, Antrieb, Angst, Unsicherheit und Hemmung. Mit der Zeit steht nicht die Behebung des Schmerzes oder die der Schlaflosigkeit im Vordergrund der Einnahme, sondern vielmehr die Befindlichkeit verändernde Wirkung der Substanz wird wichtig. Zusätzlich können die Nebenwirkungen der Arzneimittel selbst mit Symptomen verbunden sein, die der Patient glaubt behandeln zu müssen.Somit wird der verhängnisvolle Kreislauf der Drogenabhängigkeit weitergeführt und beschleunigt.

Oft entwickelt sich erst nach einem monate- oder jahrelangem Stadium mit nur zeitweiliger Einnahme stimulierender oder sedierender Medikamente eine psychische und physische Abhängigkeit mit der für sie charakteristischen Toleranzentwicklung mit stetiger Dosiserhöhung und dem Auftreten von Entzugssymptomen bei Reduzierung der bisherigen Dosis. Die Toleranzsteigerung erstreckt sich nicht nur auf das mißbrauchte Mittel, sondern darüberhinaus auf alle Substanzen der gleichen Gruppe (Kreuztoleranz). Die Empfehlung zu häufigem Wechsel der Schlafmittel ist sinnlos, da alle bisher bekannten Hypnotika potentiell eine Abhängigkeit erzeugen.

Auch die Bromcarbamide machen hier keine Ausnahme. Untersuchungen an verschiedenen Kliniken zeigen, daß die Bromcarbamidabhängigkeit zu einem ernsten Problem geworden ist.Der Mißbrauch dieses Schlafmittels war in den letzten zehn Jahren in der BRD dominierend vor allen anderen Hypnotika. Die freikäuflichen bromureidhaltigen Schlafmittel konnten als Leitmedikament dieser Form von Sucht angesehen werden, denn sie standen bis vor einem Jahr, als sie unter Rezeptpflicht gestellt wurden, nach der Gruppe der Alkoholsüchtigen an zweiter Stelle der Drogenabhängigen. Doch bei Literaturdurchsicht fiel auf, daß nur die Problematik der Rauschmittelabhängigkeit des Morphin-, Marihuana- und Halluzinogen-Typs im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses gestanden hat.

Nachdem die Verwendung von Bromidsalzen in der Epilepsie-Behandlung und in der praktischen Medizin seit 1935 zurückgegangen ist und durch effektivere und weniger toxische Sedativa ersetzt worden sind, nahm auch die Zahl der Publikationen über die Intoxikationen damit ab. Doch seit 1960 beobachten wir eine erneute kontinuierliche Zunahme der Bromintoxikationen in Form akuten unch chronischen Mißbrauchs.

Während jedoch früher meist anorganische Bromsalze als Antiepileptika, Sedativa und Nerventonika eingenommen wurden, überwiegen seit 1968 die ebenfalls schon seit Beginn dieses Jahrhunderts bekannten Bromharnstoffderivate Carbromal und Bromisoval. Allein von diesen Substanzen gab es vor ihrer Rezeptpflicht in der BRD über 50 verschiedene Präparate. Heute stehen Bromintoxikationen fast ausschließlich im Zusammenhang mit der Einnahme von Schlafmitteln der Bromharnstoffreihe. Von einigen Autoren wurden sie schon als Suchtproblem Nummer 2 nach dem Alkoholismus angesehen. Doch die geringe Zahl der Publikationen darüber zeigt, wie wenig diesem Umstand bisher Beachtung geschenkt worden ist.

Zu dem außerordentlich starken Ansteigen des Mißbrauches dieser Substanzen kam es, da sie als Schlaf- und Beruhigungsmittel ohne Rezept zu erhalten waren. Daß diese Rezeptfreiheit einen Hauptgrund darstellt, läßt sich unschwer zeigen. Nach dem Verbot von Thaliodomid im Jahre 1961 wurden in den folgenden Jahren neben den Barbituraten auch fast alle anderen barbituratfreien Schlafmittel wie Gluthethimid (Doriden^{R}), Methaqualon (Revonal ^{R}) und im Herbst 1967 Methyprylon (Noludar^{R}), welches bis dahin das Mittel der Wahl bei Vergiftungen mit Hypnotika war, unter Rezeptpflicht gestellt.

Als Ersatz für die rezeptpflichtig gewordenen Schlafmittel erlebten die freiverkäuflichen Bromureide eine unerwartete Renaissance, was 1968 in einem deutlich sprunghaften Anstieg in der Häufigkeit akuter und chronischer Bromintoxikationen zum Ausdruck kam.

Pharmakologie von Brom und Bromureidverbindungen

Wie die Esther der Carbaminsäure (Urethane)haben auch die nichtzyklischen Monoureide meist in Form von Bromharnstoffverbindungen(Bromureide)hypnotische Wirkung. Sie gehören zu den ältesten synthetischen Hypnotika und Sedativa.In der BRD sind drei Substanzen dieser Gruppe im Handel: Carbromal, Acecarbromal und Bromisoval.

Die therapeutische Einzeldosis von 0,5-1,5 g wird vom Magen-Darm-Kanal schnell resorbiert und wirkt etwa drei bis vier STunden.([35]). Die akute oder hypnotische Wirkung der Bromcarbamide beruht auf dem intakten Molekül, das eine relativ geringe Halbwertszeit hat (t 1/2 Carbromal 4-6 STunden[44/35]). Das kovalent gebundene Brom aus Bromharnstoffderivaten wird zu 80 -90 % ([54]) in der Leber durch Enzyme abgespalten und als anorganisches Bromid freigesetzt ([4/57]). Die Debromierung erfolgt in der Leber durch aliphatische Hydroxylierung oder durch Konjugation ([8/22/50]). Voraussetzung für die Abspaltung des Bromids ist eine labile Bindung. Eine stabile Bindung zum Beispiel an einem Benzolring wie sie im Bromazepam (Lexotanil [R]) vorliegt, führt nicht zu einem Freisetzen von Bromid.Debromierungsprodukte von Carbromal (Bromdiäthyl-acetylcarbamid)sind : Äthylbuturylcarbamid,Bromdiäthylacetamid, Hydroybromdiäthylacetamid,Hydroxybromdiäthylacethylcarbamid und Hydroxybromäthylbutyramid.([35])([29])

Durch das kompakt gebaute lipophile Carbromalmolekül können die Bromionen leichter die Blut-Hirn-Schranke überwinden und gelangen so schneller ins Gehirn, als wie das für das Bromion allein möglich sein wird ([48]). Es kann so von einem Carriermechanismus gesprochen werden.

Das aus diesen Verbindungen freigesetzte Bromid wird ebenso renal eliminiert wie oral zugeführtes Bromidsalz.([45]). Da die Nieren nicht zwischen Chlor- und Bromionen unterscheiden,d.h. ein indifferentes Filter darstellen,liefert

die Zugabe von Bromid ein Ergebnis, als würde dieselbe Menge Chlorid gegeben werden. Um den Gesamthalogengehalt im Extrazellularraum wieder auf seinen normalen Wert zurückzuführen(96,9-107 m EQ/l Cl)[8] sollte renal vermehrt Halogen ungefähr im Verhältnis der im Plasma zu findenden Br/Cl-Relation ausgeschieden werden. Da jedoch das Verhältnis im Urin etwas niedriger als das korrespondierende Verhältnis im Plasma zu finden ist, bedeutet dies, daß dementsprechend mehr Bromid als Chlorid reabsorbiert bzw. und/oder mehr Chlorid als Bromid sezerniert wird ([53]). Somit läuft es darauf hinaus, daß die Aufnahme des einen Halogens die Verschiebung des anderen bedingt.

Die aus der Literatur bisher bekannten Eliminationshalbwertszeiten für das Bromidion schwanken zwischen 7 und 17 Tagen ([29/8/26]). Mit einer mittleren physiologischen Halbwertszeit von etwa 12 Tagen gehören die Bromid zu den Medikamenten mit den längsten überhaupt bekannten Eliminierungszeiten (t 1/2 Barbiturate 2-4 Tage), so daß es mehrere Monate dauert, bis alles überschüssige Bromid vollständig ausgeschieden ist (vgl.dazu). Deswegen gelingt der Nachweis im Serum und Harn allerdings noch nach Wochen, falls die Diagnose klinisch noch nicht gleich bei der stationären Aufnahme gestellt worden ist.

Verlangsamte Ausscheidung tritt ein bei vorhandener schwerer Niereninsuffizienz, kochsalzarmer Diät und reduziertem Allgemeinzustand ([44]). Umgekehrt kann sich bei exzissiver Chloridaufnahme die Halbwertszeit auf drei Tage verkürzen, was bei der Therapie von akuten und chronischen Bromvergiftungen berücksichtigt wird.

Aus früheren Untersuchungen war bekannt, daß auch der menschliche Körper das Element Brom physiologisch enthält, da er es in Spuren durch seine Nahrung aufnimmt und auch wieder ausscheidet. So liegt der Mittelwert im 24-Stunden-Urin bei 350 µg Brom/100 ml ([23]). Der Bereich der einfachen Standardabweichung liegt zwischen 135 - 933 µg Brom/100 ml. In anderen Literaturstellen werden für die Bromspiegel im Blut ähnliche Angaben gemacht: 0,372 mg %, 0,22 - 0,52 mg % ([9]), 0,07 - 1,33 mg %, 0,5 - 1,0 mg % ([59]), 0,3 mg % ([31]). Urinuntersuchungen anläßlich von Verkehrsdelikten kamen zu dem Ergebnis, daß Bromkonzentrationen ab 1 mg % sicher nur bei angegebener Einnahme bromhaltiger Medikamente gefunden werden ([23]).

2. Problemstellung und Zielsetzung

Aufgrund der von früheren Autoren im In- und Ausland berichteten starken Zunahme des Mißbrauches bromhaltiger Schlafmittel (überwiegend bromureidhaltige Verbindungen) wurde angeregt, ein Screening über die Einnahme solcher Medikamente bei Patienten der Psychiatrischen Universitätsklinik München durchzuführen.

Da die bis dahin frei käuflichen Bromureid-Schlafmittel wahrscheinlich nach dem Alkohol zum zweitgrößten Suchtproblem geworden sind, sollten an Hand dieses Leitmedikamentes des Hypnotikamißbrauches sowohl epidemiologische Kriterien (wie z.B. Häufigkeit des Mißbrauches, Geschlechtsverteilung und Altersverteilung Hypnotikaabhängiger) über den Personenkreis , die allgemein Hypnotika einnehmen, als auch klinische Kriterien (neurologischer Status, EEG-Befund, psychopathologischer Befund),die spezifisch für Bromureide sind, herausgearbeitet werden. Zusätzlich wäre es wünschenswert, einige relevante Persönlichkeitsmerkmale Hypnotikaabhängiger zu erhalten.

Nach diesen einzelnen Kriterien soll das Stellen der Diagnose "Verdacht auf Hypnotikamißbrauch " für Klinik und Praxis Hinweise und Erleichterungen bringen.

Mit der Besprechung der Sucht werden Pharmakologie und Toxikologie, die Lehre von den symptomatischen Psychosen und die Neurosen- und Psychopathielehre berührt. Dementsprechend werden wir bei der Abhandlung des Bromismus ungefähr vorgehen.

3. Material und Methode

3.1 Auswahl und Einteilung des Patientengutes

Es wurden in der Zeit vom 17.3. - 18.6.76 systematisch alle stationären Neuaufnahmen der Psychiatrischen Klinik der Universität München auf die Einnahme bromhaltiger Schlafmittel hin untersucht. Patienten, die zweimal in dieser Zeit stationär aufgenommen wurden, sind nur einmal berücksichtigt worden. Wegen der extrem langen biologischen Halbwertzeit des abgespaltenen Bromids kann die chronische Einnahme von Bromureiden in einfacher Weise über lange Zeit durch die Bestimmung des freien Bromids bzw. Gesamtbroms nachgewiesen werden.

Da es zunächst nur darum ging, die Gruppe der Patienten mit sicherer Einnahme bromhaltiger Schlafmittel von denen ohne einer solchen Einnahme zu selektionieren, erschien uns die Untersuchung des Urins auf den Gehalt an Brom hin ausreichend und am geeignetsten. Bei Verlaufsbeobachtungen und Therapieüberprüfungen empfiehlt es sich jedoch, der Bromidspiegelbestimmung aus dem Blut bzw. Serum oder Plasma den Vorzug zu geben, denn der Nachweis im Urin ist quantitativ weniger zuverlässig, da Flüssigkeitszufuhr und Kochsalzaufnahme die Werte beeinflußen ([38]). Für den Nachweis sowohl des bestimmungsgemäßen Gebrauches als auch des chronischen Mißbrauches reicht die Brombestimmung aus dem leichter zu gewinnenden Urin aus.

Zusätzlich zur normalen Urinuntersuchung in diesem Haus wurde es notwendig, daß ein Glas mit 10 ml Morgenurin mehr abgenommen wurde. Mit Hilfe der Röntgenfluoreszenzanalyse wurde in der Rechtsmedizin München daraus die Menge an Brom bestimmt. Ein Gehalt von Brom $\geq$ 1 mg % wurde für positiv angesehen (bestimmungsgemäßer Gebrauch und chronischer Mißbrauch). Bei Befunden mit höheren Bromwerten wurden weitere Be-

stimmungen aus dem Blut für das Parallelprogramm zur Bestimmung der Halbwertzeit von Bromionen vorgenommen. Nur in sehr wenigen Fällen wurden die Ergebnisse dieser Bestimmungen auf der Station bekannt, so daß davon ausgegangen werden kann, daß psychiatrische und neurologische Untersuchungsergebnisse und Diagnosestellung nicht beeinflußt wurden.

Nach Abschluß dieser Arbeit stützten sich die weiteren Untersuchungen auf die Auswertung der Krankengeschichten der Patienten mit Bromwerten > 1 mg %, bei denen ein Gebrauch bromhaltiger Schlafmittel angenommen werden konnte. Dabei wurden besonders der neurologische Aufnahmestatus und der EEG-Befund, die psychiatrischen und psychopathologischen Befunde, sowie die Anamnese nach Einnahme zusätzlicher Rauschmittel insbesondere Alkohol und nach akuten Intoxikationen durch Suicidversuch berücksichtigt.

Die schon von anderen Autoren [45] vorgenommene Bromwertebereichseinteilung von 1 - 4 mg %, 4 - 40 mg % und > 40 mg % wurde zum einen für den Literaturvergleich übernommen, zum anderen konnten damit auch möglichst genügend große Vergleichsgruppen geschaffen werden. Die korrespondierenden Werte aus dem Blut in den höheren Brombereichen aus dem Parallelprogramm waren annähernd vergleichbar denen aus den Urinbestimmungen und lagen immer in den oben genannten eingeteilten Bereichen.

Bei der Patientengruppe mit Bromwerten bis 4 mg % dürfte nur ein gelegentlicher Gebrauch bromhaltiger Schlafmittel anzunehmen sein. Als eindeutig pathologisch wurde eine Bromkonzentration von > 4 mg %

erachtet ([23/43]). Bei höheren Werten darf immer mit einer chronischen Einnahme von Brompräparaten gerechnet werden.

In Bezug auf die Brom-Medikamenteneinnahme sind die Begriffe Gebrauch, Mißbrauch, Gewöhnung und Sucht noch schwieriger auseinanderzuhalten als bei anderen psychotropen Substanzen. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, kann man in Anlehnung an W. Poser ([45]) neben dem Bromidspiegel noch weitere Kriterien für den chronisch-suchtmäßgen Mißbrauch bromhaltiger Medikamente heranziehen. Als süchtig im Sinne eines Bromismus wurden solche Patienten eingestuft, die neben erhöhten Bromkonzentrationen > 4 mg % noch zusätzlich eines der folgenden Kriterien aufwiesen:

a) Gesamtbrom >40 mg % = 4 mmol/l - sicherer Mißbrauch
   (bei anderen Autoren wird die Grenze bei > 30 mg % angesetzt ([31])
b) Mehrfache Aufnahme mit erhöhter Gesamtbromkonzentration > 40 mg %
c) Anamnestisch nachgewiesene Einnahme eines bromid- oder bromureidhaltigen Medikamentes in wesentlich höherer Dosierung als vom Hersteller empfohlen.
d) Vermerk der Diagnose Abusus, Medikamentenabhängigkeit oder Psychose bei Intoxikation durch Arzneimittel in der Krankengeschichte bzw. Hinweis auf polytoxikomanisches Verhalten z.B. im Zusammenhang mit Alkoholmißbrauch.

Die vergleichende Durchsicht der Krankengeschichten bezüglich Geschlechts- und Altersverteilung und klinischer Befunde in verschiedenen Bromberei-chen läßt uns die Patientengruppe mit Bromwerten von 1-4 mg % als Kontrollgruppe mit entsprechender Zusammensetzung, wie die aller Neuaufnahmen - ähnlich der aller nicht-brompositiven Patienten - erscheinen. Sie kann den Patienten im Bereich von 4-40 mg% mit möglichem Mißbrauch und den Patienten im Bereich >40 mg % mit sicherem Mißbrauch gegenübergestellt werden.

3.2 Analyse von Brom und Bromderivaten mit Hilfe der Röntgenfluoreszenz

Die in dieser Arbeit angewandte Röntgenfluoreszenzanalyse nach Hauck ([22/24]) eignet sich hervorragend zum qualitativen Bromnachweis wie auch zur quantitativen Brombestimmung. Die Probenbestimmungen wurden mit einem Kristalloflex IV der Firma Siemens (60 KV, 50 mA, Molybdänröhre) durchgeführt. Mit Spannungen bis zu 60 KV wird bei Molybdän das K- und L-Spektrum angeregt, wobei überwiegend das K-Spektrum von Molybdän zur Fluoreszenzanregung des Broms beiträgt. Da die Röntgenstrahlen die Elektronen der inneren Schalen beeinflußen, ist es gleichgültig, in welchem physikalischen oder chemischen Zustand sich die zu analysierende Probe befindet; man kann sowohl feste als auch flüssige Substanzen einsetzen. So war die Probenvorbereitung außerordentlich einfach. Flüssige Substanzen (Proben)wie hier z.B. Urin oder Blut können direkt eingefüllt und untersucht werden. Dafür sind etwa 5 ml notwendig. Für die spektrale Zerlegung der Röntgenfluoreszenzstrahlung wird ein Lithiumfluorid-Kristall verwendet. Als Detektor wird ein Geiger-Müller-Zählrohr mit Argonfüllung im Plateaubereich bei 1000 Volt Zählrohrspannung benutzt. Als Analysenlinie wird die Brom-Kα-Linie genommen, aus deren Peakhöhe die Menge Brom nach jeweils wöchentlichen Eichungen berechnet wird.

Die Nachweisgrenze für Brom liegt bei dieser Bestimmung bei 0,02 mg % im Urin, d.h. die Empfindlichkeit ist so groß, daß auch noch physiologisch vorkommende Spuren von Brom im Urin erfaßt werden können. Die Genauigkeit und Spezifität ist der anderen Methoden überlegen, ebenso ist der Zeitaufwand geringer. ([24])

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologie des Bromureidmißbrauches

4.1.1 Häufigkeit der Einnahme von bromhaltigen Schlafmitteln einer psychiatrischen Klinik

Im Zeitraum zwischen 17.3. und 18.6.1976 gab es 440 neu aufgenommene Patienten, die in dieser Klinik stationär behandelt wurden. Bei 100 dieser Patienten fand sich in ihrem Morgenurin ein Bromgehalt über 1 mg % (s. Abbildung 1). Da nach Hauck ([23]) dieser Wert nicht mehr physiologisch sein soll, kann bei diesen 100 Patienten die Einnahme bromhaltiger Schlafmittel als gesichert angenommen werden. Diese als "brompositiv" zu bezeichnenden Patienten haben somit einen Anteil von 22,8% an allen stationären Neuaufnahmen. Da von den 100 brompositiven Patienten nicht alle Krankengeschichten zugänglich waren, konnten für die weiteren Ergebnisse nur 93 Patienten berücksichtigt werden.

Bei 35 Patienten, deren Bromgehalt im Urin zwischen 0,5 und 1 mg % lagen, wäre die Einnahme solcher Schlafmittel möglich ([9]). Da jedoch der physiologische Bromidbereich unterschiedlich angegeben wird ([9/59/23/31]) und zudem die Bromidwerte im Urin im niedrigen Bereich relativ stark schwanken ([35]), wurden sie alle in die Gruppe der Patienten aufgenommen, die solche Schlafmittel nicht einnehmen.

Bei einer Aufgliederung der prozentualen Anteile zeigte sich, daß etwa über die Hälfte aller bromschlafmittel-einnehmender Patienten nur einen Gehalt bis zu 4 mg % aufwiesen (s. Abbildung 2 und 3). Die übrigen Patienten verteilen sich gemäß Abbildung 2 auf höhere Bromwertebereiche.

Nicht bei allen 93 brompositiven Patienten, deren Krankengeschichten weiter ausgewertet wurden, kann von einer mißbräuchlichen Verwendung solcher Schlafmittel gesprochen werden. Nach der im Kapitel 3 (S.11) "Material und Methode" beschriebenen Kriterien für einen Mißbrauch bromhaltiger Substanzen können bis zu 4 % aller stationären Aufnahmen bzw. ungefähr jeder 5. brompositive Patient (18%)in unserer Psychitrischen Klinik als chronisch-bromureidabhängig bezeichnet werden (s. Tabelle 1). Fast ausnahmslos sind diese Patienten auch polytoxikoman, da sie nach ihrer Anamnese häufig zu den Tabletten auch größere Mengen Alkohol konsumiert haben.

Tabelle 1: Chronisch brom- u.bromureidabhängig (n.W.Poser)bzw. polytoxikoman zu bezeichnende Fälle brompositiver Patienten einer psychiatrischen Klinik

1-4 mg % n = 45	4 - 40 mg % n = 39	> 40 mg % n = 9	ausgewertete brompos.Pat. n = 93	Gesamtaufnahmen n = 440
Bromismus 0 0%	8 20% (2m 6 w)	9 100% (4m5w)	17 18% (6m11w)	4 %
Polytoxikomanie 3 (1 m 2w)	8 20% (2m6w)	5 55% (1m4w)	16 17% (4m12w)	-

Daß Bromureidabusus selten isoliert erscheint, zeigt auch folgende Tabelle Nr. 2. Bei 34 brompositiven Patienten konnten anamnestisch Angaben über die zur Zeit der Aufnahme ständig eingenommenen Beruhigungsmittel erhoben werden. Über 50 % der mißbräuchlichen Einnahme von Hypnotika entfielen auf bromhaltige Medikamente und sind somit nach dem Alkohol das zweitgrößte Suchtproblem in einer psychiatrischen Klinik vor ihrer Rezeptpflicht gewesen.

Die Gruppe der Benzodiazepine erscheinen hier schon an dritter Stelle und dürften heute den Platz der bromhaltigen Sedativa eingenommen haben.

Tabelle 2: Häufigkeit der verschiedenen ständig eingenommenen Beruhigungsmittel nach Angaben von 34 der insgesamt 93 brompositiven Patienten.

	1-4 mg % n= 10	>4 mg % n = 24	Gesamt >1 mg % n= 34
Alkohol jetzt	12	14	26 76%
Alkohol früher	11	11	22 65%
Bromhaltige Sedativa zusammen Dolestan 6, Betadorm 5, Halbmond 2, Adalin 1, unbekannt 5	2	17	19 56%
Benzodiazepine	4	9	13 38%
Nicht näher bezeichnete Hypnotika	4	4	8 23,5%
Barbiturate	2	1	3 9%
Antidepressiva(Aponal)	1	1	1 3%

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Der prozentuale Anteil der Geschlechter bei allen Neuaufnahmen belief sich bei den Frauen (n=240) auf 54,5 % und bei den Männern (n = 200) auf 45,5% und ist mit dem Verhältnis, das in der übrigen Bevölkerung mit 53,3 % bzw. 46,7 % nach dem Stand vom 1.1.1976 des Statistischen Jahrbuches zu finden ist, fast identisch.(Alter > 14 Jahre)

Bei den 100 Patienten dieser Klinik, bei denen mit ≥ 1 mg % die Einnahme bromhaltiger Schlafmittel als gesichert angesehen werden kann, erhöht sich der Anteil der Frauen auf 58 %. Bei den 49 Patienten mit Bromwerten > 4 mg % - nahezu die Hälfte aller brompositiven Patienten - steigt der Anteil der Frauen weiter auf 67 % mit einem entsprechend abnehmenden Prozentsatz bei den Männern (s. Abbildung 3).

Dieses Verhältnis von 2 : 1 zugunsten der Frauen ist ungefähr in allen vorgenommenen Wertebereichen > 4 mg % zu finden (s. Abbildung 2) und dürfte sich auch in sehr hohen Brombereichen kaum mehr verschieben.

4.1.3 Altersverteilung

In der Tabelle 3 sind die prozentualen Anteile der verschiedenen Altersgruppierungen ab 14 Jahren in den jeweils bezeichneten Kategorien (Neuaufnahmen, Patienten mit $\geq$1 mg %, Patienten zwischen 1 - 4 mg %, Patienten $>$ 4 mg %) dargestellt. Es zeigte sich in der Altersstufe zwischen 30 und 39 Jahren in der obigen Reihenfolge ein stetig leichter prozentualer Anstieg. Die Patientengruppe mit $>$ 4 mg % zeigt in diesem Alter einen über 1,5-fach höheren Anteil gegenüber allen neu aufgenommenen Patienten. In den älteren Altersgruppen um den Beginn des Rentenalters, sind die entsprechenden Anteile ebenfalls etwas angehoben. Oberproportional sind hierbei jeweils die Frauen vertreten.

Die zehn Jahre jüngere Gruppe zwischen 20 und 29 Jahren, die mit 28 % den größten Anteil bei allen Neuaufnahmen stellt, ist dagegen bei den Patienten mit Werten $>$ 4 mg % um die Hälfte weniger vertreten.

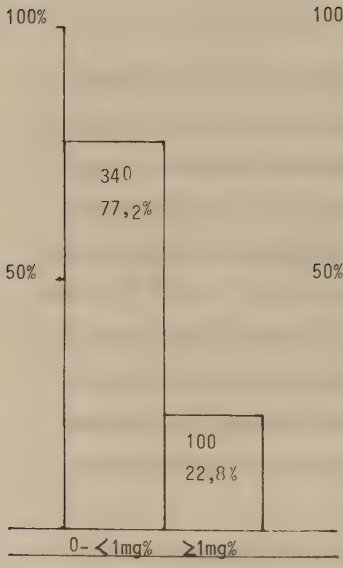

Abbildung 1 :Prozentuale Verteilung d.Patienten mit und ohne erhöhten Bromwerten

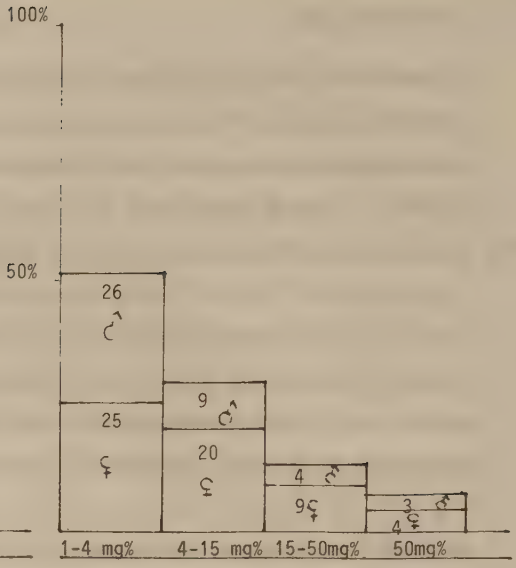

Abbildung 2 : Prozentualer Anteil bei verschiedenen Bromgehalten im Urin
♀ =weiblich ♂ = männlich

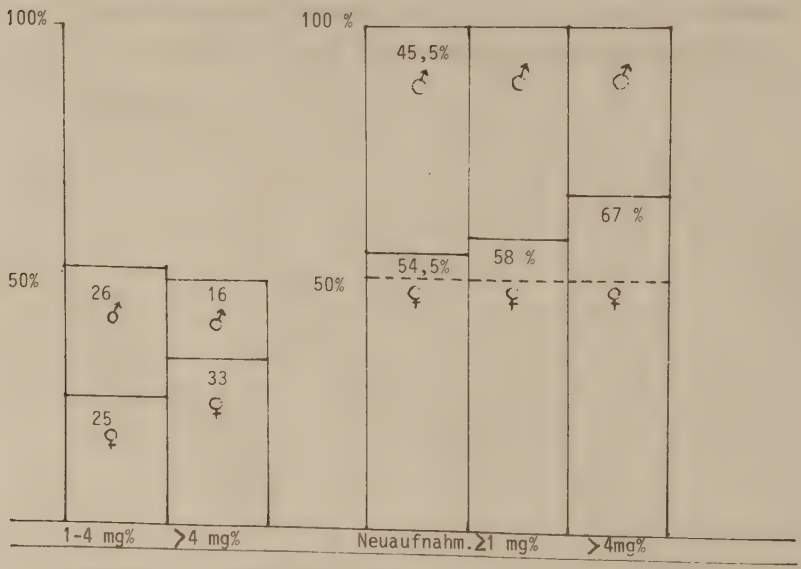

Abbildung 3: Zunahme des Anteiles der Frauen in den jeweiligen Bromwertebereichen
♀ = weiblich ♂ = männlich

Tabelle 3 : Prozentuale Altersverteilung in verschiedenen Brom-Wertebereichen

	14-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	über 70
Neuaufnahmen v.17.3.76-18.6.1979							
Gesamtzahl n= 440	22	123	106	86	47	42	15
Prozentualer Anteil	5	28	24,0	19,5	10,5	9,5	3
Patienten m.nachgewiesener Bromschlafmitteleinnahme 1mg%							
Gesamtzahl n= 100	7	21	32	17	10	12	1
Prozentualer Anteil	7	21	32	17	10	12	1
Patienten zwischen 1-4mg%							
Gesamtzahl n = 50	5(3/2)	14(8/6)	13(6/7)	8(4/4)	3(1/2)	6(3/3)	1(1/0)
Prozentualer Anteil	10	28	26	16	6	12	2
Patienten 4 mg %							
Gesamtzahl n = 50	2(1/1)	7(5/2)	19(5/14)	9(2/7)	7(1/6)	6(2/4)	0
Prozentualer Anteil	4	14	38	18	14	12	0
Deutsche Wohnbevölkerung in Privathaushalten n.demographischen Gruppen ab 14 Jahre							
Prozentualer Anteil	10	13	19	20	14	14	10

Anmerkung: Zahlen in Klammern (/) bedeuten männliche Patienten zu weiblichen Patienten.

4.2 Klinik der chronischen Bromintoxikation

4.2.1 Neurologisch-psychiatrische Symptomatik

Den chronischen Bromintoxikationen lassen sich neurologische, psychiatrische, psychopathologische und internistische Symptome zuordnen. Der Übergang von chronischen Abussymptomen zu zum Teil lebensgefährlichen akuten Intoxikationssymptomen ist bei Bromureiden fließend. Insgesamt herrschen neuropsychiatrische Symptome vor, die in Vielgestalt und zeitlichem Auftreten sehr wechselhaft sein können, wahrscheinlich bedingt durch unregelmäßige Einnahme und/oder der auflagernden Wirkung des Harnstoffträgermoleküles (s.S.5). Oft werden die auftretenden extrapyramidalen Störungen wie Dysathrie und Ataxie als chronische rezidivierend jeweils etwa einen halben Tag anhaltend beschrieben bzw. wurden fremdanamnestisch erhoben. Ebenfalls können binnen 30 Minuten bis einer Stunde zunehmende Bewußtseinstrübungen bis zur Somnulenz beobachtet werden, die sich dann nach weiteren sechs bis acht Stunden wieder zurückbilden. ([14]). Apathie und Antriebsminderung setzen bei den chronisch Bromureidabhängigen allmählich ein und nehmen langsam zu.

Um einen Einblick auf den Wirkungseinfluß des Bromids auf das Nervensystem zu gewinnen, wurden die Zahlen zu beobachtender neurologischer Aufnahmesymptome bei unseren brom-positiv bezeichneten Patienten mit der Höhe des zur gleichen Zeit gemessenen Bromspiegels in Beziehung gesetzt.

Patienten, bei denen die Einnahme von Alkohol und Rauschmitteln als erwiesen galt und bei denen eine neurologische Erkrankung diagnostiziert worden war, wurden aus der Wertung ausgeschlossen. Um vielleicht einen prozentualen Unterschied zwischen gemischt akuten und chronischen Intoxikationen und rein chronischen Intoxikationen aufzeigen zu können, wurden Patienten mit chronischen Intoxikationen bezüglich

neuropsychiatrischer Symptome zum einen einmal zusammen mit den Patienten mit akuten (suizidalen) Intoxikationen, zum anderen ohne diese gewertet (n = 71 bzw. n = 50).

Es zeigte sich (s. Tabelle 4), daß die relativ gut diagnostizierbaren extrapyramidalen Intoxikationssymptome in Form der cerebellaren Ataxie (path.Finger-Nase-Versuch, Ataxie, Dysathrie) am häufigsten zu finden waren und schon bei relativ niedrigen Bromspiegeln als erstes Symptom auftreten können. Im Vordergrund unserer Beobachtung stand eine Gangunsicherheit und eine bulbär-dysarhtrisch verwaschene Sprache; manchmal war dabei auch ein Intensionstremor mit verbunden.

Oberhalb eines Bromidspiegels von 40 mg % sind diese Symptome sicherlich zu ungefähr zwei Drittel bis drei Viertel der Fälle und mehr vorhanden. Auch für das delirante Syndrom im Sinne einer akuten symptomatischen Psychose und dem organischen Psychosyndrom mit mehr allmählich einsetzender Symptomatik ([52]) fand sich eine stetig prozentuale Zunahme in den Bereichen höherer Bromwerte (s. Tabelle 4). Die jeweiligen Prozentsätze für die rein chronisch zu wertenden Intoxikationen lagen in allen vorgenommenen Bromwertebereichen über denen der gemischt-akut und chronischen Intoxikationen.

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung verschiedener neurologischer Symptome in den jeweiligen Bromwertebereichen

	> 1m g % mit SV n = 71 / ohne SV n = 50		1-4 mg % n = 36 / n = 30		> 4 mg % n = 36 / n = 20		4 - 40 mg % n = 27 / n = 12		> 40 mg % n = 9 / n = 8	
Gangataxie	14	20 %	2	5,5 %	12	33%	5	18,5 %	7	78 %
	11	22 %	1	3,0 %	10	50%	4	33 %	6	75 %
Dysarthrie	10	14 %	1	2,8 %	9	25%	4	15 %	5	55 %
	10	20 %	1	3,0 %	9	45%	4	33 %	5	63 %
Path.FNV	10	14 %	3	8,5 %	7	19%	3	11 %	4	45 %
	8	16 %	2	6,0 %	6	30%	2	16,5 %	4	50 %
Tremor	15	21 %	6	16,5 %	9	25%	4	15 %	5	55 %
	14	28 %	5	16,5 %	9	45 %	4	33 %	5	63 %
Delirantes Syndrom	5	7 %	0	0 %	5	14%	3	11 %	2	22 %
ICD - 294.3	5	10 %	0	0 %	5	25%	3	25 %	2	25 %
Org. Psychosyndrom	4	5,6 %	1	2,7 %	3	8,3%	1	3,7 %	2	22 %
ICD - 294.3	4	8,0 %	1	3,3 %	3	15,0%	1	8,3 %	2	25 %

4.2.2EEG-Veränderungen durch Bromharnstoffderivate

Wie Harenko ([19])schon in früheren Untersuchungen mögliche EEG-Veränderungen mit der Höhe des Bromspiegels in Beziehung setzte, wollten auch wir dies versuchen. Dazu wurden nur die vorhandenen Routine EEG's ausgewertet, bei denen die Bestimmung des Broms und die Ableitung des EEG ungefähr im selben Zeitraum stattfanden. Zudem wurden Patienten mit diagnostizierten neurologischen Erkrankungen unberücksichtigt gelassen. Auf eine weitere Ausselektion von Alkoholabhängigen und Personen mit Suicidversuch u.a. wurde bewußt verzichtet. Zusätzlich konnten die Krankengeschichten von fünf Patienten aus den Jahren 71/72 herangezogen werden. Die erhaltenen EEG's wurden unterteilt in a) Normal EEG, b)Normalvariante (Abnormität, Unregelmäßigkeit, Frequenzlabilität), c)leichte bis schwergradige Allgemeinveränderungen und jeweils in Gruppen verschiedener Bromwertebereiche aufgegliedert, die besonders bezüglich einer Allgemeinveränderung untereinander verglichen wurden.

Es zeigte sich in den Wertegruppen mit zunehmendem Bromanteil bis 80 mg % (s. Tabelle 5) keine auffällige prozentuale Verschiebung zugunsten einer Allgemeinveränderung im EEG. Für eine genaue Beurteilung im BEreich 40-80 mg % und >80 mg % ist die kleine Patientenzahl vielleicht nicht ganz ausreichend. Der prozentuale Anteil der Allgemeinveränderung zeigt erst ab 80 mg % eine deutliche Zunahme auf 66 %. Eine befriedigende Korrelation der EEG-Veränderung mit der Höhe des gemessenen Bromwertes fehlte bis 80 mg % sicher. Die Allgemeinveränderungen (vorwiegend langsame Wellen) klangen rascher ab als die Bromspiegel. Fokale oder paroxysmale Störungen wurden nicht gefunden. Das Vorherrschen langsamer diffuser Theta- und Deltawellen im Bereich >80 mg % kann sicherlich für eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Barbituratintoxikationen, bei denen vermehrt rasche Betawellen auftreten, von Bedeutung sein.

Tabelle 5: EEG-Befunde in verschiedenen Bromwertebereichen

	Normal EEG	Normalvariante	Allgemeinveränderung
1 - 4 mg % n= 30	12 40 %	13 43,5 %	5 16,5 %
4 - 40 mg % n= 24	9 36 %	11 46 %	4 17 %
40 - 80 mg % n= 4	2 50 %	1 25 %	1 25 %
*n= 6	4 66 %	1 16,5 %	1 16,5 %
> 25 mg % n= 13	3 25 %	5 42 %	4 33 %
*n= 14	3 21,5%	7 50 %	4 28,5 %
>40 mg % n= 7	3 42 %	2 29 %	2 29 %
*n= 12	5 42 %	2 16 %	5 42 %
> 80 mg % *n= 6	1 16,5%	1 16,5 %	4 66 %

* mit Daten aus den Krankengeschichten der Jahre 71/72

4.2.3 Psychopathologische Symptomatik

Psychopathologisch bieten die chronischen Bromureidvergiftungen ebenso wie alle anderen chronischen Schlafmittelintoxikationen ein sehr wenig charakteristisches Bild und der Mißbrauch dieser Medikamente kann lange Zeit verkannt werden. Sie alle führen bei langdauernder Zufuhr zu dem gleichen psychopathologischen Erscheinungsbild des organischen Psychosyndroms, dessen Diagnose besonders bei den leichteren Formen bzw. frühen Stadien schwierig zu erkennen ist.

So ist das zunehmende Auftreten einer Umdämmerung, zeitliche Orientierungsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen, eingegengten und persevierenden Denkens sowie einer Affektinkontenenz in der Gruppe der Patienten, die mehr als 4 mg % Brom aufwiesen, vielleicht im Sinne eines solch angedeuteten Psychosyndroms zu verstehen. Daß die genannten Symptome nicht alle gemeinsam bei einem Patienten zu finden waren, macht hier die Diagnose solch eines Psychosyndroms nicht gerade leichter.

In welchem Ausmaß die Symptome wie Orientierungsstörungen und getrübtes Bewußtsein parallel mit der Höhe des Bromspiegels in Beziehung zu setzen sind, war wegen zu geringer vergleichbarer Zahlen nicht möglich.

Im psychischen Befund zeigte sich nach Tabelle Nr. 6 bei den aufgenommenen Patienten mit Bromwerten $>$4 mg % (n=48) verglichen mit der Kontrollgruppe bis 4 mg %(n=45)ein zunehmender Trend zu depressiven Verstimmungen und Gefühlsstörungen. Zusätzlich fand sich zunehmend eine Hypochondrie, Suicid-Tendenz und ein gesteigerter Libidoverlust.

Ein gegenläufiger Trend war dagegen in den Störungen, die mit Zwangs-und und Wahnvorstellungen. Sinnestäuschungen und Ich-Störungen einhergehen, zu beobachten.

Bei der allgemein-internen Untersuchung sahen von den Patienten im Bereich >4 mg % vorgealtert aus, 7 hatten einen Gewichtsverlust an sich bemerkt und bei 4 Patienten konnte ein reduzierter Allgemeinzustand und Ernährungszustand beobachtet werden. Die so häufig beschriebene Brom-Akne war nur in 3 Fällen diagnostiziert worden.

Die im somatischen Befund angesprochenen psychovegetativen Symptome wie z.B. Schlafstörungen zeigten im Verlgeich der Patientengruppen keinen spezifischen Aussagewert.

Tabelle 6: Psychischer Befund in den jeweiligen Bromwertebereichen

	1- 4 mg % n = 45	>4 mg % n = 48
Umdämmerung	2	4
Orientierungsstörung zeitlich	2	5
Merkfähigkeitsstörung	7	12
Eingeengtes Denken	13	18
Perseverierendes Denken	6	12
Hypochondrie	4	8
Gefühlsverarmt/affektarm	4	13
Hoffnungslos/verzweifelt	16	23
Mürrisch/dysphrisch	9	14
Klagsam/jammerig	13	21
Insuffizienzgefühl	12	23
Ambivalent	3	16
Affektlabil	6	14
Affektinkontinent	4	8
Affektstarr	4	9
Suicidtendenz	12	17
Libidoverlust	4	9

4.3 Diagnoseverteilung

Gliedert man die Patienten mit erhöhten Bromspiegeln nach den endgültig gestellten Diagnosen nach der von der WHO aufgestellten internationalen Klassifikation (ICD)(s. Tabelle 7), so erhält man den erwarteten höheren Anteil an Neurosen (ICD-Nr.300)mit 28 %. Subsummiert man unter die Diagnose "Neurose" auch diejenigen Diagnosen wie Persönlichkeitsstörungen (ICD-Nr. 301), sexuelle Verhaltensabweichungen (ICD-Nr.302), psychische Auffälligkeiten bei Belastungen (ICD-Nr.307) und die Abhängigkeiten von Alkohol (ICD-Nr.303) und Medikamenten (ICD-Nr.304) mit ihren Intoxikationspsychosen, so erhöht sich der Anteil dieser gemeinsamen Gruppe neurotischer Zustände auf 56 %. Auf die übrigen Diagnosen entfallen 12 % auf die Gruppe der affektiven Psychosen (ICD-Nr. 296), 21,5 % auf die gesamte Gruppe der Schizophrenie-Formen (ICD-Nr.295) und 3 % auf paranoide Reaktionen. Der Rest von 7,5 % verteilt sich auf psychiatrische Syndrome, die mit neurologischen Erkrankungen verbunden sind.

Vergleicht man die Kontrollgruppe bis 4 mg % mit den Gruppen, die mehr als 4 mg % bzw. mehr als 40 % Brom im Urin aufweisen, so ist ein Anstieg der neurotischen Zustände von 42 % auf 70 bzw. 90 % zu verzeichnen, wohingegen bei den Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises ein Absinken von 33 % auf 10 % bzw. 0 % sichtbar wird. Der prozentuale Anteil der übrigen Diagnosengruppen bleibt dagegen unverändert.

Bei den Patienten mit mehr als 40 mg % Brom fand man als Diagnose bis auf eine Involutionsdepression keine weiteren affektiven Psychosen, Schizophrenien und neurologisch-psychiatrische Erkrankungen.

Tabelle 7 : Diagnoseverteilung bei brompositiven Patienten

Diagnose	ICD-Nr.	1-4mg % n = 45	4-40 mg % n = 39	>40 mg % n = 9	Gesamt n = 93
Neurosen:	300	10 22 %	14 36 %	2 22%	26 28%
Angstneurose	0	1			
Hyst.Neurose(affekt.Zustände)	1				
Phobie	2				
Zwangsneurose	3				
Depressive Neurose (affektive Zustände)	4	7	13	1	
Neurasthenie (somatoforme Zustände)	5	2	1	1	
Hypochondrische Neurose	7				
Persönlichkeitsstörungen:	301	1	1		2 2 %
Anankastische Pkstrg.	4	1			
Hysterische Pkstrg.	5		1		
Sexuelle Verhaltensabweichung:	302		1		1 1 %
Transvestitismus	3		1		
Situative Belastung:	307	1	1		2 2 %
Alkoholismus:	303	3 6,5%	3 7,5 %		6 6,5 %
Episodisch	0	2	1		
Gewohnheitsmäßig	1				
Chronisch	2	1	2		
Medikamentenabhängigkeit:	304	3 6,5%	4 10 %	4 45 %	11 12 %
Opiumderivate	0	1			
Analgetika	1				
Barbiturate	2				
Hypnotika,Tranquillizer	3		1	2	
Halluzinogene	7	2			
Polytoxikomanien	8		3	2	
		(2)	(8)	(2)	
		18 40 %	24 62 %	6 66 %	48 52 %
Psychosen b.Intoxikationen:	294,3	1 2 %	1 2 %	2 22 %	4 4 %
Gem.Gruppe Neurot.Zustände		19 42 %	25 64 %	8 90 %	52 56 %
Affektive Psychosen:	296	5 11 %	5 13 %	1 11 %	11 12 %
Involutionsdepression	0	1	1	1	
Depression	2	3	2		
Zirkuläre	3	1	2		
Schizophrenien:	295	15 33 %	5 13 %		20 21 %
Hebephrenie	1	4	1		
Paranoide Form	3	2	2		
Latente Schizophrenie	5	2			
Schizophrene Restzustände	6	1	2		
Schizo-affektive Psychosen	7	5			
Andere	8	1			
Paranoide Syndrome i. Involutionsalter:	297,1	1	1		2 3 %
Akute paranoide Reaktion	298,3	1			1
Psychosen b.organ. Hirnschädigung:	293		2		
Unklare Fälle b.neurol.Erkrg.	316,1	1	1		
Minderbegabung	310	2			
Psychische Störungen b. Epilepsie	309	1			
					7 7,5%

4.4 Persönlichkeitsprofil im MMPI-Test

4.4.1 Einzelprofile und Persönlichkeitsmerkmale brompositiver Patienten

Zur Abschätzung bestimmter Persönlichkeitszüge ist bei 48 der brompositiven Patienten (26 Patienten der Kontrollgruppe 1- 4 mg% und 22 Patienten der Gruppe >4 mg %) ein MMPI-Test (Minnesota Multiphasic Personality Inventory Test) durchgeführt worden.

Bei der Auswertung liefert der Test ein Profil, das drei Validitätsskalen und 10 klinische Hauptskalen (z.B. Depression, Hysterie, Psychopathie, Paranoia usw.) umfaßt. Einen besonderen Wert für die praktische Anwendung haben die drei Validitätsskalen, die eventuelle Verfälschungstendenzen bei der Beantwortung des Fragebogens aufdecken sollen. Der MMPI bietet den Vorteil, daß er nicht nur Persönlichkeitszüge als solche, sondern zudem deren pathologische Ausschläge erkennen läßt. Zur Beurteilung der Ergebnisse kommt es sowohl auf die Deutung von Skalenspitzen, als auch vor allem auf die Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Skalenwerten an, die als MMPI-Profile auftreten und bestimmten klinischen Daten entsprechen.

Eine schwere Störung (Abweichung vom Normalbereich) ist umso wahrscheinlicher, je höher ein Skalenwert auftritt und mehr Skalen erhöht sind. Bei erhöhten Skalenwerten lassen sich drei verschiedene Verteilungsmuster unterscheiden ([21]).

a) Die neurotisch Trias mit den Skalen Hypochondrie Hd, Depression D und Hysterie Hy, evtl. als psychosomatisches V-Profil bei niedrigeren D-Werten.

b) Das verhaltensabnorme Muster mit den Skalen Psychopathie Pp, Maskulinität/Femininität Mf, Hypomanie Ma und Paranoia Pa

c) Das psychotische Muster sowohl mit den Skalen Paranoia Pa, Schizoidie Sc als auch Depression D und Hypomanie Ma.

Bei 19 der 48 zur Verfügung stehenden Persönlichkeitsteste fand sich im Bereich der Kontrollgruppe 1 - 4 mg % n = 7 (27 %) der 26 Teste bzw. im Bereich der Gruppe > 4 mg % n =12 (55 %) der 22 Teste ein deutlich v-förmiger Profilverlauf in den Skalen Pp-Mf-Pa. Zu 95 % wurde bei Patienten mit diesem Profil eine Diagnose aus der Gruppe der Neurosen (s. TAbelle 8)gestellt, d.h. nur 5 % der Diagnosen waren falsch positiv. FAst 60 % aller diagnostizierten Neurosen hatten dieses V-Profil, d.h. 40 % waren falsch negativ.(s. TAbelle 8 u.9). Zusätzlich zu diesem V-Profil trat in der Kontrollgruppe bei einem und in der Gruppe >4 mg % bei 7 Patienten ein sogenanntes"psychosoamtisches V"auf. Den gesamten Profilverlauf und Profilbereich, in dem diese einzelnen MMPI-Teste dieser 19 Patienten liegen, zeigt Abbildung 4.

In diesem Sinne war in den einzelnen MMPI-Testen zunehmend zu lesen,daß

a) in einer psychiatrischen Population diese Patienten oft wenig Frustrationstoleranz zeigen; 6 in der Kontrollgruppe bzw. 12 in Gruppe >4mg%
b) sie widerspenstig, empfindlich, unnachgiebig und erregbar sind, Konflikte mit Gesellschaft und Autoritäten haben und leicht aus der Fassung geraten, psychische Konflikte mit ihrem Verhalten zusammenhängen: 4 bzw.13,
c) Schwierigkeiten haben ihre Feindseligkeit in angebrachter Weise zum Ausdruck zu bringen oder diese nur indirekt ausdrücken können: 6 bzw. 10,
d) sie sich scheuen, enge persönliche Bindungen einzugehen: 5 bzw. 8,
e) und sie eine mangelhafte Selbstkontrolle besitzen: 2 bzw. 9.

Wie zu erwarten, zeigt auch eine Aufgliederung nach den krankheitsauslösenden Situationen ein Vorherrschen und Zunehmen der Konflikte in den zwischenmenschlichen Beziehungen, sowie die Situation der Medikamenteneinnahme selbst, deren eigentlicher Hintergrund uns jedoch verborgen blieb (s. Tabelle10).

Tabelle 8 : Übersicht über ein V-Profil, Normal-Profil und nicht V- nicht Normal-Profil im MMPI-Persönlichkeitstest(n=48)sowohl bezüglich Neurosen(ICD-Nr.300/301/302/303/304 und 307) und Restdiagnosen (ICD-Nr.295/296, verschiedene) als auch bezüglich anderer Kriterien wie Suicidversuch, Polytoxikomanie, Bromismus u.Geschlecht

V-Profil n= 19 40 %	Suicid Versuch i	Polytoxi-komanie Verg.Tab.1	Bromis-mus Tab.1	300	301 302 307	303	304	296	295	Neurolog. Erkrankg.	Männlich ♂	Weiblich ♀
1 - 4 mg %	3	1	-	6	-	(2)	(2)	-	1	-	3	4
>4 mg %	5	5	7	6	2	-	4(7)	-	-	-	2	10
>40 mg %	0	3	4	2	(1)	-	2(4)	-	-	-	0	4
Gesamt	8	6	7	12	2	(2)	4(9)	-	1	-	5	14
Normal-Profil n= 8 16,5%												
1 - 4 mg %	3	1	-	1	(1)	-	1(2)	2	1	2	7	-
>4 mg %	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
Gesamt	4	1	-	1	-	-	1	2	2	2	8	-
Nicht V-nicht Normal-Profil n= 21 43,5 %												
1 - 4 mg %	1	-	-	2	-	-	1	-	8	1	2	10
>4 mg %	4	2	3	6	-	1	1	1	-	-	5	4
Gesamt	5	2	3	8	-	1	2	1	8	1	7	14

Tabelle Nr. 9 :Übersicht über die prozentualen Anteile des V-Profils und nicht V-Profils im MMPI-Persönlichkeitstest(n=48) in den jeweiligen Wertegruppen 1-4 mg %(n=26), >4 mg %(n=23), >40 mg % (n=4) an Gesamtneurosen(n=31) und aller Nicht-Neurosen (n=17).
Prozentualer Anteil des V-Profils bzw. nicht V-Profils als Neurose und Nicht-Neurose

Wertegruppe	V-Profil	Neurosen* n= 31	Nicht-Neurosen n = 17
1 - 4 mg % n = 26	n= 7 27 %	6 85 % 55 % aller Neurosen (n= 11)	1 15 % 7 % aller Nichtneurosen (n= 15)
> 4 mg % n = 22	n = 12 55 %	12 100% 60 % aller Neurosen (n= 20)	0 0 % 0 % aller Nichtneurosen (n= 2)
>40 mg % n = 4	n= 4 100 %	4 100% 100% aller Neurosen (n= 4)	0 0 % 0 % aller Nichtneurosen (n = 0)
Gesamt n = 48	n = 19 40 %	18 95 % 58 % aller Neurosen (n =31)	1 5 % falsch positiv 6 % aller Nichtneurosen (n =17)
Wertegruppe	Nicht V-Profil		
1 - 4 mg % n = 26	n = 19 73 %	5 26 % 45 % aller Neurosen (n = 11)	14 74 % 93 % aller Nichtneurosen (n= 15)
> 4 mg % n = 22	n = 10 45 %	8 80 % 40 % aller Neurosen (n= 20)	2 20 % 100% aller Nichtneurosen (n= 2)
Gesamt n= 48	n= 29 60 %	13 45 % 42 % aller Neurosen (n= 31) falsch negativ	16 55 % 94 % aller Nichtneurosen (n =17)

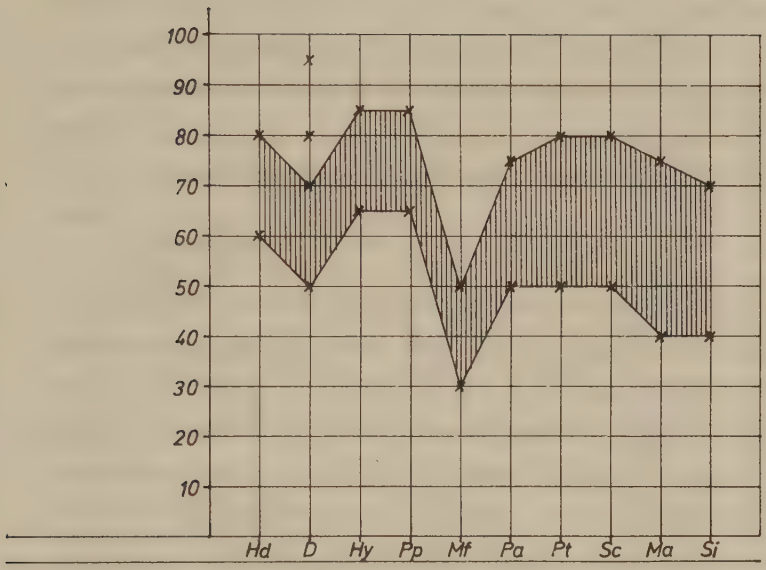

Abbildung 4: Häufiger Profilverlauf- und bereich im MMPI-Test bromposi-
tiver Patienten.

Tabelle Nr.10 : Verteilung der krankheitsauslösenden Sitation bezüglich Diagnosen und Bromwertebereich

Auslösende Situation	Diagnosen 1 - 4 mg % bzw. >4 mg %									
	300	301	303	304	296	295	Sonstige	Neurolog.	1 - 4 mg %	>4 mg %
Konflikte Partner/Ehe	2/4	2/1		0/4	1/0	1/1			6	10
Trennung	0/7		0/1							8
Tod	1/0								1	
zu Hause	2/0								2	
bei Arbeit	0/1	0/1								2
mit Finanzen	0/1				0/1					2
Alleinsein			2/0			0/1			2	1
Angst	1/0					2/0			3	
Versagenszustand	1/1			0/1		1/0		1/1	3	3
Oberarbeitung						1/0			1	
Medikamenteneinnahme	0/2	0/1		1/4					1	7
Alkohol	1/0								1	
Entzugserscheinung			1/0	2/0					3	..
Depression	1/0		0/1	1/0	1/3			1/0	4	4
Bekannte endog.Depression					2/2				2	2
Bekannte Exacerbation einer Psychose						5/3			5	3
Paranoide Symptome			0/1	0/1		1/0	2/0		3	2
Körperfühlstörungen						1/0			1	
Wahnideen-Erlebnisse						2/0	0/1		2	1
Verwirrtheit						1/0			1	
Manie					1/0				1	
Körperliche Störungen								1/2	1	2
Keine Angaben	1/0			1/1					2	1

4.4.2 MMPI-Gruppenprofil von Neurotikerinnen in verschiedenen Brombereichen

Abbildung 5 zeigt die Resultate verschiedener MMPI-Durchschnittsprofile stationär behandelter weiblicher Patienten einer psychiatrischen Klinik mit den Diagnosen(ICD-Nr.:300, 301, 302, 303, 304 und 307)in jeweils verschiedenen Bromwertebereichen. Hinsichtlich der Alterszusammensetzung besteht zwischen den Gruppen 1 - 4mg %, >4 mg % und >15 mg% kein statistisch signifikanter Unterschied (Durchschnittsalter ca. 40 Jahre).

Im qualitativen Profilverlauf besteht zwischen den hier eingeteilten Gruppen auffallende Ähnlichkeit. Abweichungen im quantitativen Verlauf sind feststellbar mit einer Tendenz zu steigenden T-Werten im höheren Brombereich. Im gleichen Sinne dürfen die Ergebnisse eines statistischen Vergleiches mit Hilfe des einfachen t-Testes für unverbundene Stichproben gewertet werden (s. Tabelle 11). Bei der Differenzierung zwischen den Gruppen verschiedener Bromwerte erweisen sich drei Skalen als aussagekräftig. Es zeigen sich in der Gruppe > 4 mg % wahrscheinlich erhöhte Werte in den Skalen Hypochondrie (2 p<0,02)und Psychopathie (2 p < 0,05) und signifikant erhöhte Werte in der Skala Hysterie (2 p < 0,01). In der Gruppe >15 mg % ist die Skala Hypochondrie hochsignifikant (2 p < 0,001), die Skala Hysterie signifikant (2 p < 0,005)und die Skala Psychopathie wahrscheinlich (2 p<0,05) erhöht. Diese Skalen liegen an der Grenze des oberen Normalbereiches bzw. fallen aus ihm heraus.

Der Gruppenprofilverlauf dieser Brom- und Bromureid-Schlafmittel einnehmender Patientinnen läßt somit ein angedeutetes „psychosomatisches V" (in der Gruppe >15 mg %), sowie ein für alle Gruppen markantes V-Profil zwischen den Skalen Pp-Mf-Pa erkennen, das in höheren Brombereichen noch steiler eingeschnitten sein dürfte. (siehe Abb.5)

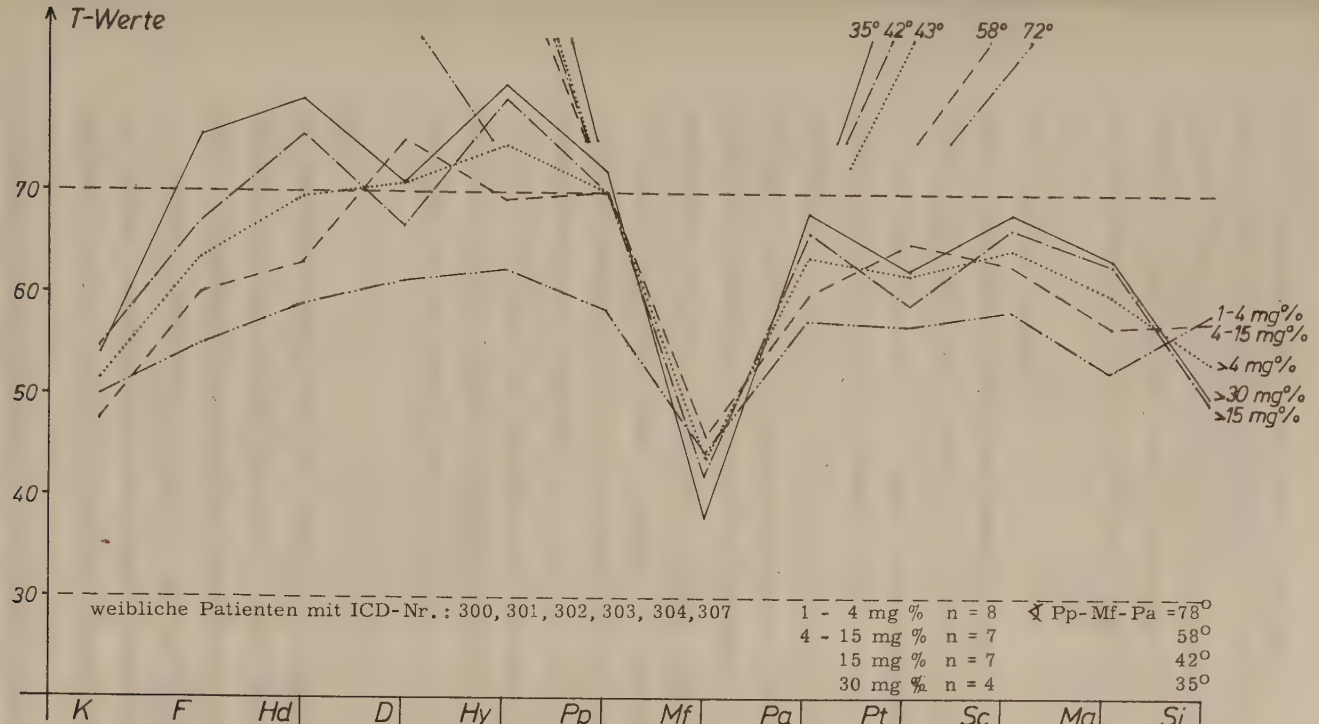

Abbildung 5: MMPI-Gruppenprofile weiblicher Neurotikerinnen (ca. 40 Jahre) in verschiedenen Bromwertebereichen

Tabelle 11 Vergleich von MMPI-Gruppenprofilen neurotischer Patientinnen der Psychiatrie mit den Diagnosen (ICD-Nr.300 - 304)bei verschieden hohen Bromwerten.

		K	F	Hd	D	Hy	Pp	Mf	Pa	Pt	Sc	Ma	Si
Vergleichsgruppe 1-4 mg % n = 8 40,5 Jahre	$\bar{x}$ s	49,8 10,15	54,75 8,44	59,1 8,97	61,3 16,6	62,7 9,83	58,6 13,36	44,5 9,78	57,5 10,9	57,2 16,35	58,6 10,9	52,6 14,8	58,2 12,2
> 4 mg % n = 14 38,0 Jahre t = 0,584 2p= 0,60	$\bar{x}$ s t 2p	51,1 9,86 0,292 0,80	63,5 15,06 1,75 0,1	69,4 8,28 2,664 0,02	70,7 13,18 1,369 0,2	74,2 7,79 2,84 0,01	69,8 10,5 2,04 0,05	44,0 10,7 0,111 0,90	63,2 9,56 1,232 0,3	62,1 8,76 0,78 0,5	64,5 10.52 1,23 0,3	60,1 10,90 1,25 0,3	53,5 9,57 0,94 0,4
> 15mg % n = 7 38,2 Jahre t = 0,515 2 p= 0,60	$\bar{x}$ s t 2p	54,28 10,0 0,86 0,4	67,14 19,2 1,58 0,2	75,7 5,7 4,72 0,001	66,5 10,87 0,724 0,5	79,1 5,92 3,968 0,005	69,4 4,99 2,265 0,05	42.0 10,5 0,47 0,7	66,2 10,16 1,599 0,2	59,0 7,95 0,276 0,8	66,3 8,63 1,53 0,2	63,0 10,58 1,58 0,2	49,7 6,9 1,69 0,2

5 Diskussion

Bromureidmißbrauch in Verbindung mit der Aufnahme in Psychiatrischen Kliniken wurde durch eine große Anzahl von Fällen dokumentiert(Evens [10], Atkinson [2], Trethowan und Pawloff [57], Sainsburg [51].

Die zusammengestellten Untersuchungen in Tabelle 12 zeigen, daß bei einem erheblichen Teil der Patienten Psychiatrischer Polikliniken ebenso wie auch in anderen Patientenkollektiven erhöhte Bromidkonzentrationen im Serum bzw. im Urin nachweisbar sind, die auf einen Gebrauch bzw. Mißbrauch bromhaltiger Medikamente schließen lassen. Es fand sich auch ein für uns überraschend hoher Prozentsatz von erhöhten Bromidspiegeln. Die gefundenen Zahlen entsprechen in etwa den epidemiologischen Daten, die auch im Ausland in früheren Jahren erhoben wurden. An verschiedenen Kliniken lag der Anteil des Brom- und Bromureidabusus zwischen 2 und 5 % [39/20].

In Übereinstimmung mit anderen Autoren im In- und Ausland [33/27/40/58/34] konnte auch bei uns ein deutlich zahlenmäßiges Überwiegen von Frauen im Verhältnis 2:1 beobachtet werden, die bromhaltige Schlafmittel verstärkt einnehmen (brom > 4mg %, s. Tabelle 13).Das gleiche Verhältnis ergab sich in einer Studie von 1968 - 73 an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Göttingen [45].

Ähnliche Resultate zeigten sich in einer Berliner Untersuchung [38].8,7 % der 881 Patienten einer unausgelesenen Stichprobe zweier Berliner Psychiatrischen Kliniken zeigten deutlich erhöhte Bromidkonzentrationen von mehr als 4 mg % Br.[38/6].Bei 2,9 % lag nach den auf Seite 11 beschriebenen Kriterien sicher ein chronischer Mißbrauch vor (s. Tabelle 1). Die Frauen hatten in dieser Studie einen ungefähr 1,5-fach höheren Anteil als die Männer. Ein vergleichendes Verhältnis, bei dem die Frauen etwa zwei Drittel der Patienten ausmachen, liegt bei akuten Mißbrauch als Selbstmordversuch bzw.bei deren akuten Vergiftungen vor[58]. Dieses Ergebnis dürfte wahrscheinlich auch für andere Medikamente aus der Barbituratgruppe zutreffen.

Tabelle 12:
Zusammenstellung der Ergebnisse von Routine-Bromid-Bestimmungen verschiedener Autoren bei Psychiatrischen Klinik-Aufnahmen und bei einigen anderen Patienten-Kollektiven

Prozentualer Anteil aller Einweisungen in Psychiatrische Anstalten, die auf chronische Bromidvergiftungen zurückzuführen sind.

Nach Laux[33]	Amerika	1927	Nervenklinik			20 %		
		1965	Nervenklinik			10 %		
Moeschlin[36]	Amerika		Psychiatrische Klinik			5 %		
Gaff [15]	Australien	1969	Psychiatrische Klinik			3-7%		
Kessell (30)	Australien	1969	Psychiatrische Klinik		210	9 %		
Francis[13]	Australien	1970	Psychiatrische Klinik					
			Royal Park Hospital			9,8%		
			Larundel Hospital			9,3% 4,4%		
Poser (45)	Göttingen	68/73	Psych.Uni-Klinik	retrospektiv		2 %		
						1-4 mg%	4-40 mg %	>40 mg %
Poser (45)	Göttingen	1973	Psych.Poliklinik	1 Woche	86		6(=7,0%)	3(=3,0%)
	Göttingen	1973	Neurolog.Poliklinik	1 Woche	84		3(=4,0%)	-
	Berlin		Neuropsych.Poliklinik	1 Jahr	641		27(=4,2%)	17(=2,6%)
	Berlin		Psychiatr.Klinik	1 Jahr	240		24(=10,0%)	9(=3,8%)
	Göttingen	1974	Neuropsych.Praxis	1 Woche	153		8(=5,2%)	2(=1,3%)
	Bad Harzburg	1974	Interne Praxis	1 Woche	245		10(=4,1%)	2(=0,8%)
	Göttingen	1974	Betriebsärztl.Untersuchg.	4 1/2 Monate	1187		38(=3,2%)	3(=0,3%)
Eigene	München	1976	Psych.Poliklinik	3 Monate	443	51(=11,5 %)	39(=8,8 %)	10(=2,3%)
Laux [33]	Weinsberg	1977	Psychiatr.Landeskrankenhaus	3 Monate	59	8(=14%)		

Tabelle 13 : Vergleichende Untersuchungen an verschiedenen Kliniken über den prozentualen Anteil der Frauen bei bromhaltiger Schlafmitteleinnahme.

		Männlich -	Weiblich -
Psychiatrische Uniklinik Göttingen (45) 1968-1973	Gesamt		
	4 mg%		
	≥ 4 mg%	36*	68*
Psychiatrische Klinik Berlin (38) 1973-1974	Gesamt	132	108
	< 4 mg%	111	96
	4-40 mg%	16	8
	> 4 mg%	21	12
	>40 mg%	5	4
Neuropsychiatrische Poliklinik Berlin (38) 1973-1974	Gesamt	282	359
	< 4 mg%	275	322
	4-40mg%	6	21
	> 4 mg%	7	37
	> 40mg%	1	16
Psychiatrische Poliklinik München 1976	Gesamt	204	248
	< 1 mg%	162	192
	1-4 mg%	26	25
	4-40 mg%	12	27
	> 4 mg%	17	32
	>40 mg%	5	5
Alle Kliniken zusammen	< 4 mg%	574	635
	1- 4 mg%	-	-
	4-40 mg%	34	56
	> 4 mg%	45	81
	-	81*	149*
	>40 mg%	11	25

Im Gegensatz zum Alkohol- und Rauchmittelmißbrauch, bei dem das Verhältnis der Männer zu den Frauen 4 : 1 bzw. 2 : 1 beträgt, liegt das Verhältnis bei Schlafmittelabhängigen umgedreht bei 1 : 2. Dabei ist unter den Frauen die Polytoxikomanie häufig anzutreffen und hier ist wiederum die Kombination von Alkohol und Medikamenten oft zu beobachten. 30 - 50 % der weiblichen Alkoholkranken sollen zugleich medikamentenabhängig sein.

Daß Arzneimittelmißbrauch häufiger bei Frauen und im mittleren Lebensalter verbreitet ist, geht auch aus einer Untersuchung der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung Köln hervor, die im Auftrag des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit durchgeführt wurde. Auch die in der Göttinger Retrospektivstudie ausgewählten Patienten mit Bromgehalten $>$ 4 mg % aus den Jahren 1968 - 73 zeigten eine ähnliche Altersstruktur, jedoch mit einem breiteren Altersgipfel über das vierte und fünfte Dezeniums ([45]). Wiederim kann unser Ergebnis, bei dem die Jahrgänge gegen Ende des dritten Dezeniums bis Anfang des fünften Dezeniums bevorzugt bromhaltige Hypnotika mißbräuchlich verwenden, Ergebnisse früherer Arbeiten bestätigen. Auch bei anderen Hypnotikamißbrauch dürfte dies zu erwarten sein. So wurden in einer Studie über Alkoholismus in der DDR ähnlich hervorgehobene Altersgipfel um das mittlere Lebensalter beschrieben ([37]). Ein Zusammenhang mit der so viel beschriebenen, in die Mitte des Lebens fallenden Krise, die besonders die Frauen zu treffen scheint, drängt sich auf.

Um uns ein ungefähres Bild von dem Ausmaß des Mißbrauchs von bromhaltigen Schlaf- und Beruhigungsmitteln in der BRD zu machen, gehen wir zunächst von 1 Million Alkoholiker aus, die in unserem Lande mindestens geschätzt werden ([52/ 28]). Dabei entfallen bei einem angenommenen Verhältnis von 4:1 zugunsten alkoholsüchtiger Männer (Demel) ([32]) 200 000 auf trunksüchtige Frauen. Von diesen nehmen wiederum 30 - 50 % zusätzlich ständig Medikamente ein. Davon soll die Hälfte bromhaltige Sedativa sein. Es gibt somit 33 - 50 000 Frauen, die solche Medikamente mißbräuchlich verwenden. Da die Frauen doppelt so häufig wie Männer zu Hypnotika greifen, könnten wir eine ungefähr angenommene Gesamtzahl von 50 - 75 000 in der BRD diskutieren , die Mißbrauch mit bromhaltigen Schlafmitteln betrieben haben.

Seit Bromverbindungen in der Medizin eingeführt worden sind, hat man im klinischen Bild die akute von der chronischen Intoxikation (Bromismus) unterschieden. Andere Einteilungen wie z.B. von Levin,Gundry oder Barbour konnten sich nicht durchsetzen ([16]).

Bromismus wird häufig übersehen oder verkannt bzw. die Patienten leugnen die Einnahme. Die Schwierigkeit der Diagnostik liegt darin, daß die chronische Bromintoxikation eine sehr vielfältige und wechselnde Symptomatik hervorruft, die durch die Verschiedenheit der Ausprägung und Akzentuierung zahlreiche unterschiedliche Krankheiten vortäuschen kann. Je nach Dynamik ihres Auftretens und dem Lebensalter können die dabei auftretenden Symptome zur Verwechslung mit einer ganzen Reihe von organischen Krankheitszuständen des cerebellaren Systems führen.

So sollten differentialdiagnostisch zur chronischen Bromintoxikation insbesondere der chronische Alkoholabusus und der Mißbrauch mit anderen Hypnotika im Sinne des Korsakow-Syndroms, sowie andere chronische und akute Hirnschädigungen wie z.B. bei Cerebralsklerose, Urämie und Enzephalomyelitis ausgeschlossen werden. Des weiteren sollte differentialdiagnostisch eine praesenile Demenz, eine progressive Paralyse, eine Tabesdorsalis, ein Hirntumor, eine multiple Sklerose, die Friedreich'sche Krankheit, die sporadische Spätatrophie der Kleinhirnrinde und auch eine Schizophrenie in Betracht gezogen werden.

Wegen dieser Vielgestaltigkeit chronischer Bromvergiftungen sind mehrfach Einteilungen nach phänomenologischen Gesichtspunkten vorgenommen worden, wie die von Max Levin 1960 vorgeschlagenen vier Kategorien ([12]):

a) Einfache Intoxikation (verwaschene Sprache, Gangataxie, verlangsamtes Denken, keine Desorientierung)
b) Delirium
c) Schizophrenieähnliche Psychose
d) Akute Halluzinationen

Die Einteilung hat für die Erkennung des Bromismus wenig Wert, da solche und ähnliche Bilder - vielleicht in nicht so verzögerter Form - auch bei vielen anderen Hypnotikaintoxikationen auftreten und oft auch unterschiedlich beurteilt werden. Eine Einteilung der Bromintoxikationen nach neurologischen und psychiatrischen Einzelsymptomen und Symptomgruppen wäre sinnvoller.

Immer wieder stößt man auf die Schwierigkeit, eine positive Korrelation zwischen der Menge des nachgewiesenen Bromids und der Ausprägung klinischer Symptome (neurologische und psychopathologische Symptome)zu erkennen. Die Signifikanz der Bromidserumspiegel in Relation zu den toxischen Symptomen wird verwirrt durch gegensätzliche Berichte in der Literatur (s. Tabelle 14, (Geiger 1955) ([16]), Goodman u. Gilman 1966/70 ([17]), Andrews 1965 ([1]), Greenberg 1971 ([18]). Einige Autoren nehmen eine individuelle Empfindlichkeit an ([14/16]), wieder andere wie Levin gehen davon aus, daß die Zeit, in der die Gehirnzellen dem Brom bisher ausgesetzt waren, für die Schwere der Symptome verantwortlich ist. Bastian ([3]) sieht das Zustandekommen des Deliriums eher in einer gewissen Relation mit den Bromserumspiegeln stehen, wohingegen das organische Psychosyndrom, die Bewußtseinseintrübung und EEG-Veränderungen am unabhängigsten sein sollen. Die meiste Verwirrung erwächst zu einem möglicherweise aus der fehlenden Angabe, ob sich der angegebene toxische Stellenwert ausschließlich auf eingenommene Bromidsalze oder um organische Bromureide bezieht. Zum anderen fehlt oft der Hinweis, ob es sich dabei um eine akute oder chronische Intoxikation handelt.

Zur Wirkung des kumulierenden freien Broms auf die Nervenfunktion addiert sich noch zusätzlich die toxische Wirkung des gesamten Bromharnstoffmoleküls und seiner Metaboliten ([54]).

Wenn dem Harnstoff oder seinen Metaboliten der angenommene Carrier - effekt für Brom zukommt, wird sich bei Dauermedikation durch jede erneute Carbromaldosis zu dem kumulierenden retinierten Brom die Wirkung des intakten Harnstoffderivates auflagern (Überlastungspermeabilität und Carriereffekt). So erklärt sich sowohl der wechselhafte Verlauf solcher chronischen Intoxikationen als auch die Tatsache, daß sich schon bei einem relativ niedrigen Bromserumspiegel Intoxikationserscheinungen ergeben können, verschieden gegenüber denjenigen, die durch anorganische Bromsalzpräparate entstehen. Die Wirkung durch das bereits im Körper angehäufte Bromid wird durch das jeweils neu zugeführte Bromureidträgermolekül verstärkt. Die klassische Symptomatik eines chronisch-bromureidabhängigen Patienten stellt somit ein Mischbild gleichzeitig im Körper vorhandenen Bromids und unverändertem Bromureids dar. Die Hauptwirkung entfällt dabei auf das freie Bromid, das fast ausschließlich bei diesen chronisch Abhängigen gefunden wird, wohingegen Bromureid infolge seiner kurzen Halbwertszeit selbst bei schwersten chronischen Vergiftungen nur maximal 2 mg% Brom ausmacht ([44]). Bei der akuten Vergiftung dürfte umgekehrt der Wirkungsanteil des letzteren weitaus höher liegen. Bei flüchtigen Bromverbindungen wie z.B. Methylbromid, welches in der chemischen Industrie Verwendung findet, wirkt das Gesamtmolekül toxisch.

Bromureide wurden bisher als Sedativa bzw. leichte Schlafmittel angesehen, von denen unerwünschte Wirkungen kaum zu erwarten waren. Das gilt auch heute noch unter der Voraussetzung, daß sie in der üblichen Dosierung und nur gelegentlich verwendet werden. Jedoch bei Dauereinnahmen von Bromcarbamiden, auch in der vom Hersteller empfohlenen Dosis, muß mit einer zum Teil erheblichen Kumulation infolge der überlangen Halbwertszeit von Bromionen gerechnet werden.

Nach täglicher Einnahme von jeweils drei Tabletten Bromisoval über sechs Wochen steigt die Konzentration an freiem Bromid kontinuierlich bis auf ca. 20 mg % an ([38]). Da sich das Bromidion gleichmäßig im extrazellulärem Raum verteilt, ergibt sich bei niedrigem Körpergewicht mit schlechter körperlicher Verfassung, daß ein Schwellenwert eher erreicht sein wird. Mit einer beschleunigten Kumulation und mit einem höher erreichbaren Spiegel wird auch in den Fällen der chronischen Einnahme zu rechnen sein, deren tägliche Chloridaufnahme ungenügend ist und deren Nierenfunktion beeinträchtigt ist. So ließe sich bei täglicher Einnahme von 1000 mg Carbromal, was einer therapeutischen Dosis entspricht, bei verschieden angenommenen Halbwertszeiten von 8, 12 oder 16 Tagen, eine entsprechend zu erwartende Bromidkonzentration von ca. 20, 30 oder 40 mg % errechnen ([25]).

Ausdrücklich zu betonen ist, daß Patienten mit chronischem Bromidabusus leichter die Trunkenheitsschwelle erreichen oder ins Koma übergehen können, wenn zusätzlich Alkohol oder andere Drogen aus der Barbituratgruppe eingenommen werden. ([41/6]). Hier wird eine Korrelation zwischen der Schwere der Bromidintoxikation und Bromidspiegel sicher nicht mehr gegeben sein. Weitere Verwirrung bezüglich der Relation toxischer Symptome zu Bromidspiegeln erwächst aus der mangelnden Angabe, um welche Symptome es sich dabei handeln soll bzw. welchen Ausprägungsgrad diese haben.

Das Bild der chronischen Vergiftung durch Schlaf- und Beruhigungsmittel ist erstaunlich gleichförmig. So war es nicht verwunderlich, daß mit Ataxie und Dysarthrie zumindest zwei Symptome der typischen neurologischen Charcotschen Trias bei der chronischen Einnahme von Schlafmitteln gehäuft auch bei unseren Patienten angetroffen wurden. Bei der vergleichbaren akuten Alkoholintoxikation, bei der es in erster Linie zu einer Beeinträchtigung des Kleinhirns und des Hirnstammes kommt, entsprechen

Ataxie und Dysarthrie in etwa dem Stadium 1 und 2 nach dem Schema von Reed, modifiziert nach von Clarmann bzw. bis zum Stadium II nach der Einteilung der Zentralambulanz für Betrunkene ZAB Hamburg ([11]).

Waren bei einem Bromspiegel bis 4 mg % erst bei 5 % der Patienten eine Ataxie bzw. bei 3 % eine Dysarthrie und bei Bromspiegeln zwischen 4 und 40 mg % schon bei ungefähr 20 % der Patienten eine Ataxie bzw. bei 15 % eine Dysarthrie zu beobachten, so stieg die Häufigkeit dieser bei Werten über 40 mg % sprunghaft auf 75 % bezüglich einer Ataxie bzw. 63 % bezüglich einer Dysarthrie an. Ähnlich beobachtbare prozentuale Häufigkeiten dieser neurologischen Symptome wurden früher auch schon von anderen Autoren wie Poser 1974 ([45]) und Bastian 1966 ([3]) beschrieben.(s.Tabelle 15).

Da in den Zusammenstellungen (Tabelle 4), in denen die Patienten nur mit chronischen Intoxikationen berücksichtigt wurden, diese höhere prozentuale Anteile an neurologischen Symptomen aufweisen, liegt vielleicht daran, daß bei den akuten Intoxikationen durch Selbstmordversuch diese Symptome wie Ataxie und Dysarthrie usw.infolge der kleinen Halbwertszeit des Trägermoleküles schneller zurückgehen und so nicht mehr erfaßt werden; und/oder aber es liegt daran, daß die Patienten mit Selbstmordversuch Tage zuvor schon akut in einer anderen Klinik behandelt wurden.

Ataxie und Dysarthrie sind somit die ersten, leicht diagnostizierbaren neurologischen Symptome. Ein pathologisches EEG im Sinne einer Allgemeinveränderung ohne vermehrte Beta-Aktivität oder eine Bewußtseinseintrübung wird sich oft erst bei Bromwerten über 80 mg % und mehr gehäuft finden lassen ([47/33]). Andere Autoren erwarten EEG-Veränderungen auch bei niedrigeren Bromwerten ([3/35/53]). Da Bromsalze und Bromharn-

stoffe früher zur Behandlung von Epilepsie verwendet wurden, sollten Paroxysmen im EEG nicht zu erwarten sein.

Alle bekannten Schlafmittel gehören nach der Systematik der WHO zur Barbituratgruppe und führen nicht nur zur psychischen, sondern auch zu einer physischen Abhängigkeit und damit zu einer mit ihr verbundenen Entzugserscheinung. Es ist nicht immer leicht, die unspezifischen Symptome der chronischen Schlafmittelvergiftung, die sich bei langanhaltender Einnahme als leicht übersehendes organisches Psychosyndrom zeigen, von den ersten Entzugserscheinungen zu unterscheiden ([68]). Symptomatische psychotische Bilder in Form eines deliranten Syndroms,wie sie in 14 % der Fälle bei Patienten mit Bromwerten > 4 mg % bzw. in 22 % der Fälle bei Patienten mit Bromwerten > 40 mg % in dieser Arbeit gefunden wurden, weisen auf einen bereits vorliegenden Brom-Entzug s im Sinne einer akuten Reaktion des Gehirns hin ([52]). Ein organisches Psychosyndrom im Sinne einer chronischen Schädigung trat in ungefähr der gleichen Häufigkeit auf (s. Tabelle 4). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer prospektiven Studie an Bromcarbamidabhängigen, bei der in mehr als 10 % der Patienten Entzugserscheinungen wie Delirium, Halluzinationen und paranoide Psychosen beobachtet wurden ([46]). Entsprechende prozentuale Häufungen lassen sich bei den Untersuchungen von Poser ([45]) mit 26 % bzw. 15 % bei nur Bromureidgebrauch, Bastian ([3]) mit 38 % bei Bromwerten > 80 mg % und Meyer ([35]) mit 19 % bei Bromwerten > 4 mg % bzw. 25 % bei Bromwerten > 45 mg % finden (s. Tabelle 15). Verglichen dazu sollen bis zu 60 % Entzugsdelirien bei chronisch Barbituratabhängigen vorkommen ([42]).

Die Symptomatik des Entzuges im Sinne einer exogenen symptomatischen Psychose ist bei den verschiedenen Substanzen aus der Hypnoticagruppe außerordentlich ähnlich. Doch infolge der protrahierten Elimination des Broms bei Bromureideinnahme ist die Latenzzeit bis zum Einsetzen der ersten Entzugserscheinungen verglichen mit anderen Hypnotisch wirkenden Substanzen sicher ähnlich die der Benzodiazepine verlängert.

Tabelle 14. Zusammenhang zwischen toxischer Wirkung und Bromkonzentration.

Bromidsalze

1 - 5 mg %	therapeutische Konzentration - Pentz u.a.1979	(41)
< 50 mg %	keine Symptome - Greenberg 1971	(18)
> 50 mg %	möglich toxisch- Greenberg 1971	(18)
> 50 mg %	toxisch Pentz	(41)
> 75 mg %	möglich toxisch- Godman u. Gilman 1966/70	(17)
	Fisher/Akhtor 1970	(12)
150 - 200 mg %	sicher toxisch - Godman u. Gilman 1966/70	(17)
	Hoff 1965	(26)
	Fisher/Akhtor 1970	(12)
200 mg %	komatös/letal - Pentz u.a.1979	(41)
200 - 280 mg %	sicher toxisch - Geiger 1955 (16), Curran 1938	(7),
320 mg %	tödlich - Geiger 1975	(16)
588 mg %	bisher höchst beschriebene Bromidspiegel - Stewart 1973	(56)

Bromureide

Es wurde erwiesen, daß es unter Carbromal auch zu typischen Intoxikationen im Sinne eines Bromismus bei Bromidspiegeln kommen kann, die zuvor als nicht toxisch angesehen wurden. Bastian (3), Geiger (16), Perkins ( ).

19 - 25 mg %	therapeutische Konzentration - Dregwitz 1967	(8)
25 mg %	möglich toxisch - Andrews 1965	(1)
< 35 mg %	keine Symptome - Bastian 1966	(3)
> 40 mg %	Symptome in mehr als 2/3 der Fälle - eigene 1976	
250 mg %	bei Gewöhnung ohne Bewußtlosigkeit möglich - Poser 1977	(44)
300 mg %	lebensbedrohlich- Steger 1965	(55)
400 mg %	mit dem Leben vereinbarer Bromidspiegel - Poser 1977	(44)

Methylbromid

2,8 mg %	möglich toxisch - Greenberg 1971	(18)

Tabelle 15: Vergleich prozentualer Häufigkeiten neurologischer Symptome an verschiedenen Untersuchungen bei der Einnahme von fast ausschließlich Bromureiden (bzw. Bromiden und Bromureiden*).

	Poser 1968-73 4 mg% n = 104		eigene 1976 4 mg% n=36		Bastian 1966* 35 mg% n=32		eigene 1976 40 mg % n = 9	
Ataxie	43	41 %	12	33 %	18	57 %	7	75 %
Dysarthrie	32	31 %	9	25 %	15	47 %	5	55 %
Tremor	32	31 %	9	25 %	-	-	5	55 %
Nystagmus	8	7 %	0	0 %	9	28 %	0	0 %
Delirantes Syndrom	27	26 %	4	14 %	12(>80mg)	38 %	3	22 %
Bewußtseinstrübung	-	-	-	-	20	66 %	-	-

Insgesamt kommt es im Verlaufe einer chronischen Einnahme von Schlaf-und Beruhigungsmitteln sowohl zu einer Verlangsamung des gesamten psychischen Ablaufes (Tagesmüdigkeit oder hang over, Leistungsbeeinträchtigung, zunehmende Antriebsminderung, Verlangsamung des Denkens und Beeinträchtigung des Gedächtnisses) und zu paranoid-halluzinatorischen Zuständen als auch zu neurologischen Ausfällen, die sich besonders in der Verschlechterung motorischer Leistungen (Sprachstörung, Ataxie) manifestieren. Die psychischen Störungen zeigen je nach Dosierung und Dauer des Mißbrauches alle Grade einer Vigilanzstörung ([68]). Ein hirnorganisches Psychosyndrom (Funktionspsychose, Durchgangssyndrom)und paranoid-halluzinatorische Psychosen erfordern heute stets den Ausschluß einer chronischen Hypnotikaintoxikation; ebenso sollten manche hartnäckigen vegetativen Störungen wie Kopfschmerzen, Nervosität, Mißempfindungen im Bauchbereich usw., die nur psychosomatisch zu erklären sind, daran denken lassen ([66]).

Nach der klassischen Suchtlehre führen drei große Faktorengruppen,die
1. in der Individualpersönlichkeit (prämorbide Persönlichkeit:Heridität, frühkindliches Milieu, sexuelle Entwicklung, aktuelle Streßsituation)
2. in der spezifischen Wirkung der jeweiligen Drogen (Art der Einnahme, Dosis, Dauer, Griffnähe, Gewöhnung) und
3. in der Beschaffenheit des sozialen Umfeldes (familiäre Situation, Beruf, Wirtschaftslage, Sozialstatus) begründet sind, zur Entwicklung einer Sucht bzw. eines Drogenmißbrauches ([60/61/65]). Welchem der drei Faktoren in dem mehrdimensionalen Geschehen des Suchtproblems die größte Bedeutung zukommt, oder ob sie gleichberechtigt nebeneinander stehen, ist bis heute nicht entschieden.

Persönlichkeitsbedingte Faktoren spielen in der Ätiologie der Drogenabhängigkeit sicher eine bedeutsame Rolle. Es wird häufig angeführt, bei der Persönlichkeitsstruktur des Drogenabhängigen handle es sich vornehmlich um die eines Neurotikers oder Psychopathen([60/61/67]). Suchtkranke sollen eine typische, von der Normalpersönlichkeit abweichende Persönlichkeitsstruktur besitzen und neurotische Züge aufweisen. So konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden, daß Abhängigkeiten von Beruhigungsmitteln und neurotische Persönlichkeitsstrukturen eng miteinander zusammenhängen. Sowohl der Diagnoseanteil an neurotischen Zuständen (s. Tabelle 7) als auch der Anteil mit einem V-Profil im Verlauf der Skalen Psychopathie, Maskulinität/ Femininität und Paranoia, das hier nur zu 5 % falsch-positiv auf eine Diagnose aus der Gruppe der neurotischen Zustände hinweist (s. Tabelle 9), steigt quantitativ bei Patienten,die höhere Bromgehalte bei stationärer Aufnahme aufzuweisen hatten, an. Ähnliches zeigt sich auch in der Differenzierung zwischen Neurotikerinnen mit und ohne bromsüchtiger Komponente, bei einer Zunahme der neurotischen Persönlichkeitsstruktur in dem signifikanten Ansteigen der T-Werte in den Skalen Hypochondrie Hd und Hysterie Hy im MMPI-Test, die bei Profilbetrachtung (Methode der Konfigurationsanalyse) der "neurotischen Trias" zugeordnet sind. Da die T-Werte der Depressionsskala D nicht gleichermaßen mit ansteigen,d.h.relativ zu den Skalen Hd und Hy sich niedriger darstellen, gewinnt in der Profilbetrachtung das sogenannte psychosomatische V an Bedeutung bei der Diagnose neurotischer Persönlichkeiten in objektiven Testverfahren des MMPI-Tests. Die diagnostischen Aussagemöglichkeiten, die der MMPI-Test bei der gebräuchlichen quantitativen Auswertung nach einzelnen Skalen zuläßt,können hierdurch bestätigt werden.

Es ist jedoch allgemein anzumerken, daß das aus einer bestimmten Persönlichkeitsstruktur entstehende Defizit an Lebenstauglichkeit auch auf andere Weise als durch die Einnahme von zentralwirksamen Drogen kompensiert werden kann (z.B. Spielsucht).

Schlafmittel nehmen besonders weibliche Patienten mit einer auffallenden Primärpersönlichkeit.Sie haben Konflikte und Sorgen besonders in Bezug auf Ehe und Familie (s.Tabelle 10),empfinden sich oft als schlafgestört, sind häufig emotional unausgeglichen,ängstlich und unsicher und äußern vielfach funktionelle psychovegetative Beschwerden([6]).Vor allem im mittleren Lebensalter häufen sich neurotische Symptome mit hypochondrischen Inhalt. Daß einzelne psychovegetative Symptome anhand des somatischen Befundes (wie z.B.Kopfdruck, Herzsensationen, Appetitlsogkeit, Obelkeit, Schluckbeschwerden usw.) nicht mit dem Bromspiegel zunehmen wie ein Vergleich der prozentualen Anteile dieser einzelnen Symptome in den verschiedenen Bromwertebereichen 1-4 mg % und 4 mg % beweist, zeigt auf, daß bestimmte funktionelle Körpersymptome für die Diagnose Neurose bzw. Suchtgefährdung oder Drogenmißbrauch wie auch für andere psychische Krankheiten keinen spezifischen Aussagewert darstellen([5]). Das muß jedoch nicht allgemein für die Gesamtsumme der angegebenen psychosomatischen Beschwerden gelten, wie die signifikante Zunahme des T-Wertes in der Hypochrondrieskala Hd im MMPI-Test bei neurotischen weiblichen Patienten gleichen Alters mit höheren Bromgehalten (> 4 mg %)zeigt.(Vergleiche Tabelle 11). So fand sich auch in einer Untersuchung an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Universität München von D.Hell anhand eines FPI-Fragebogens beim Vergleich von leichten und schweren Drogenmißbrauch (Haschisch, LSD, Opiate) eine Zunahme der vegetativen und psychosomatischen Beschwerden bei intensiven Abusus([63]).

In einer Studie von Brinkmann wurden mit Hilfe des Freiburger Persönlichkeitsinventar Patienten mit versuchtem Suicid und einer gleichzeitig bestehenden Alkoholabhängigkeit und solche Patienten ohne einer entsprechenden Abhängigkeit miteinander verglichen.Erstere geben eine pathologischere Selbstdarstellung. Sie erwiesen sich bei diesem Test mehr psychosomatisch gestört, mehr depressiv, mehr irritierbar, mehr selbstunsicher, mehr reizbar, leichter frustriert und eher etwas feminin.

Meininger hatte schon 1938 die These aufgestellt, daß die Sucht ein protrahierter Suicid sei. Beiden Erscheinungen liegen starke Autoagressionstendenzen zugrunde. Die Sucht stellt einen autodestruktiven Prozeß dar, der eingesetzt wird, um eine psychodynamisch bedeutsamere Form der Selbstzerstörung (SV, kriminelles Verhalten) zu vermeiden. Beide, Suchtkranke wie Personen mit Tablettenintoxikationen bei Suicidversuch weisen gemeinsame Persönlichkeitszüge auf. Vergleicht man das Gruppenprofil im MMPI-Test unserer weiblichen Patienten mit neurotischen Zuständen mit dem Gruppenprofil von Agressionstätern ([62]), so fällt ein gewißer, ähnlicher Profilverlauf auf, jedoch mit höheren Werten auf der Paranoia-Skala und niedrigeren Werten auf der Hypochondrie-Skala bei den Agressionstätern. Inwieweit es sich dabei um eine Zufälligkeit handelt, bleibt unbeantwortet.

In Anbetracht der Tatsache der großen Häufung von Medikamentenabhängigen und deren Unterschätzung wäre es notwendig, ständig laufende Untersuchungen über das jeweils häufigste rezeptfreie Präparat zu haben. Es ist zu befürchten, daß trotz der Einführung der Rezeptpflicht im Jahre 1978 für bromhaltige Schlafmittel sich noch gelegentlich Intoxikationsfälle zeigen, wie eine Untersuchung in Australien ergab ([1]). Es ist zweifelhaft, mit Hilfe einer generellen Rezeptpflicht akute wie auch chronische Intoxikationen vermeiden zu wollen. Ein Ausweichen auf andere Stoffgruppen ist nach der Rezeptpflicht der Carbromal-Bromisoval-Gruppe 1978 sichtbar. Es wäre vielleicht sinnvoll, ein einziges Sedativum mit extrem geringer Toxizität und einem, wenn überhaupt möglich, geringem Suchtpotential aus der Rezeptpflicht zu entlassen, um toxikologisch gefährlichere Substanzen zumindest bei akuter Einnahme zu vermeiden.

Zusammenfassung

1. Die Häufigkeit der Einnahme bromhaltiger Schlafmittel bei stationär neu aufgenommenen psychiatrischen Patienten beträgt 22.8%; bei 11,6 % dürfte nur ein gelegentlicher Gebrauch solcher Medikamente vorliegen (1-4 mg % Brom). Bei Bromwerten >4 mg % ist Mißbrauch möglich, bei Werten >40 mg % ist ein chronischer Mißbrauch sicher anzunehmen. Bei 4 % der Neuaufnahmen liegt ein solcher chronischer Bromureidmißbrauch vor und dieser spielt somit in der psychiatrischen Klinik eine nicht unerhebliche Rolle.

2. In der Patientengruppe mit nachgewiesenem Bromgehalt >4 mg % waren die Frauen annähernd doppelt so häufig vertreten wie die Männer.

3. Die Altersgruppe von 30 - 39 Jahren (+/- 1 Jahr) war bei den Bromureidabhängigen >4 mg % über 1,5-fach häufiger anzutreffen.Die Jahrgänge von 20 - 29 Jahren konnten dagegen nur die Hälfte des Anteils der Kontrollgruppe (1-4 mg %) erreichen.

4. Cerebellare Störungen in Form von Gangataxie und Dysarthrie waren die ersten erkennbaren neurologischen Symptome. In der Gruppe >40 mg % waren auch zunehmend delirante Symptome mit paranoiden Zügen,die auf einen Entzug hinweisen, zu beobachten. Pathologisch auffallende EEG-Befunde waren mit einer Bromspiegelhöhe bis 80 mg % nicht zu korrelieren.
Die chronische Bromintoxikation hat ein ähnlich neuropsychiatrisches Bild wie andere Hypnotikaintoxikationen.Nur wenige Befunde sind spezifisch für einzelne Hypnotika zu werten.So wäre hier vielleicht gegenüber anderen Hypnotikaintoxikationen der wechselhafte Verlauf bei chronischer Bromureidintoxikation und ein höherer Anteil an neurotoxischen Symptomen bei Bromureiden gegenüber einfach chronischen Bromidvergiftungen,bedingt durch die auflagernde Wirkung des Harnstoffträgermoleküls hervorzuheben.

5. Der psychische Befund kann im Sinne einer neurotischen Störung gewertet werden. Im MMPI-Persönlichkeitstest findet sich durch ein gehäuft vorkommendes V-Profil in den Skalen Psychopathie,Maskulinität/Femininität und Paranoia ein Hinweis auf eine Verhaltensabnormität. Entsprechend sieht man auch in der Gruppe >4 mg % ein häufigeres Vorkommen der Diagnose im Sinne einer depressiv-hysterischen Neurose. Weibliche Patientinnen gleichen Alters (ca.40 Jahre) mit den Diagnosen ICD-Nr. 300 - 304, bei denen verschieden hohe Bromwerte gefunden wurden (1-4 mg %, >4 mg % bzw. >15 mg %)zeigen ein qualitativ ähnliches MMPI-Gruppenprofil, jedoch mit einem signifikant erhöhten Ausprägungsgrad der Persönlichkeitsmerkmale in den Skalen Hypochondrie Hd, Hysterie Hy und wahrscheinlich auch Psychopathie Pp im Bereich >4 mg % und noch ausgeprägter bei Patienten mit Bromwerten >15 mg %.

Es kann somit angenommen werden, daß sich die Persönlichkeitsstrukturen weiblicher Neurotikerinnen und Hypnotikaabhängigen weitgehend ähneln und bei neurotischen Patientinnen mit einer Abhängigkeit von Hypnotika neurotische Persönlichkeitsmerkmale noch augesprägter sind. Auslösende Momente einer solchen Abhängigkeit sind bei Frauen mittleren Alters häufig Partnerschaftskonflikte.

Die ERgebnisse entsprechen etwa denen, die bei anderen klinischen Untersuchungen an anderen psychiatrischen Kliniken erhoben wurden. Ursachen und Anlaß scheinen sowohl beim Alkoholismus als auch bei Hypnotikaabhängigsehr ähnlich zu sein.

Neurologischer Status, Geschlecht, Alter und Persönlichkeitsprofile können für die Diagnostik "Schlafmittelsucht" hilfreich angewendet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDREWS, S. — Blood bromide levels in psychiatric patients taking bromureides. Med.J.Aust.(1965), 1,646

2. ATKINSON, I. — Bromureide toxicity. Med. J.Aust (1960), 2,10

3. BASTIAN, G. — Klinische Beobachtungen bei chronischer Brom-Intoxikation. Arzneimittelforschung (1966), 16,246-247

4. BEYER, K.H. — Analytik und Biochemie toxikologisch interessierender bromierter Harnstoffderivate. Pharm.Ztg. (1971), 116, 1803-1806

5. BUSCH,L. — Diagnostische Hierarchie der Depressionen. Ärztl.Praxis (1977), 8, 284

6. COPER, H. — Biochemische Voraussetzungen und pharmakologische Grundlagen einer begründeten Therapie von Schlaf-Wachstörung. Verh.Dtsch. Ges. inn. Med.(1977),83, 888-889

7. CURRAN,F.J. — A study of fifty cases of bromide psychosis. J.Nerv.Ment.Dis.(1938), 88,163-192

8. DEGKWITZ, R. — Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik. Med.Praxis.Wiss.Verlg.-Ges. Stuttgart (1967)

9. DOCUMENTA GEIGY — Wissenschaftliche Tabellen. 7.Auflage, Basel (1968)1.Nachdruck (1969)

10. EVANS, J.L. — Bromureide intoxication. Med.J.Aust(1955), 1,498

11. FEUERLEIN, W., M.v.CLARMANN, A.FISCHER, H.LEPTHIEN, E.SCHRÖDER — Psychiatrische Notfälle bei akuter Alkoholintoxikation. Therapiewoche (1978), 28,2913 - 2919

12. FISHER, W.J., S.N.AKHTAR — A case of Bromism. Can.Psychiatric Ass.J.(1970),1, 87 - 93

13. FRANCIS, I. — Incidence of bromureide use by psychiatric patients before and after introduction of restrictive legislation
Med.J.Aust.(1974), 1,18 - 19

14. FUCHS, U. — Chronische Intoxikation mit Bromharnstoff-derivaten
Der Nervenarzt(1972), 43, 439 - 440

15. GAFF, G. M.J.RAND, J.DIAMOND — A rapid Screening Test for Bromism
Med.J.Aust. (1969), 19,967 - 967

16. GEIGER, W. — Über Brompsychosen
Der Nervenarzt (1955), 3,99 - 106

17. GOODMAN,L.S., A.GILMAN — The pharmacological Basis of Therapeutics
3 rd edition, Macmillon, New York(1966),130

18. GREENBERG, J.O. — The Neurological Effects of Methyl Bromide Poisoning
Industrial Medicine (1971), 4, 27 - 29

19. HARENKO, A., E.HUHMAR — EEG Changes in Chronic Bromisovalum Poisoning
Ann.Med.Int.Fenn (1967), 56, 79 - 85

20. HARING, C. — Psychopathologische Phänomene der chronischen Bromintoxikation
Zbl.ges.Neurol.Psychiat (1975),212, 533

21. HARTUNG, H.G. — Der Beitrag der klinischen Psychologie im Rahmen des forensisch-psychiatrischen Gutachtens.
Typoskript.d. Universitätsnervenklinik Erlangen.Später in: Handwörterbuch der Rechtsmedizin für Sachverständige u.Juristen, Bd.3, Georg Eisen, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart

22. HAUCK, G.
Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten im Blut, Urin und Gewebe
Arch.Toxikol.(1968),4, 273 - 282

23. HAUCK, G.
Normale und durch Aufnahme von bromhaltigen Medikamenten erhöhte Bromkonzentration im Urin
Beitr.Gerichtl.Medizin (1972), 29, 398-401

24. HAUCK, G.
Bestimmung toxikologisch wichtiger Elemente in biologischem Material mittels Röntgenfluoreszenzanalyse
Zeitschr.f.analytische Chemie (1968),243, 98-103

25. HELMER, R., U.MUTSCHKE, W. KOSLOWSKI
Untersuchungen zur biologischen Halbwertszeit und zur Verteilung des ionisierten Broms im menschlichen Körper
Abt.Rechtsmedizin, Zentrum Klinisch-Theoretische Medizin II d.Christian-Albrechts-Universität, Kiel

26. HOFF, E.C.
Brain Syndromes associated with Drug or Poison intoxication
In : Freddman A.M., H.J. Kaplan: Comprehensive Textbook of Psychiatry.Baltimore (1967), Brain Disorders III, Capt. 20, 761 - 765

27. JAMES, I.P.
The recognation and management of addiction an chronic intoxication with sedative drugs
Med.J.Aust (1962), 49, 277

28. JANTZ, L.
Ambulante und stationäre Behandlung von Suchtkranken
Therapiewoche (1976), 30, 4827 - 4838

29. KÄFERSTEIN H., G.STICHT, J.DETMER
In vivo und in vitro Metabolismus von Bromharnstoffderivaten beim Menschen
Gerichtl.Medizin (1974), 32, 171 - 172

30. KESSEL, A.
Serum Bromide Levels in a Mental Health Unit
Med.J.Aust (1969), 21, 1073 . 1075

31. KILTZ, R.R.
Sucht und Pharmaka
Dt.Ärzteblatt (1978), 8, 433

32. KOVAR, K., A.
Medikamente - Verbrauch, Mißbrauch und Abhängigkeit
Dtsch.Apoth.Ztg.(1975), 22, 774 - 776

33. LAUX, G.
Zum Mißbrauch bromhaltiger Medikamente
Z.Allg.Med. (1977), 53, 2217 - 2223

34. MEISSNER, G.
Verschiebungen auf der Drogenszene - Arzneimittelmißbrauch nimmt zu
Dt. Ärzteblatt (1977), 37

35. MEYER, G.
Klinische Untersuchungen bei chronischen Bromintoxikationen.
Schweiz.Archiv.für Neurol.,Neurochirurg. u. Psychiat.(1974), 1, 169 - 194

36. MOESCHLIN
Zitiert nach
Cerebrale Vergiftung S. 750
In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. G. Bodechtel. Thieme, Stuttgart (1974)

37. MÖCK, H.
Alkoholismus in der DDR
Dt.Ärzteblatt (1979), 8, 509 - 512

38. MÖLLER-OERLINGHAUSEN, B.
Bromismus durch Schlafmittelabusus
Med.Tribune (1975), 22, 8

39. MÖLLER-OERLINGEHAUSEN, B.
B.KLINGENFUSS,
S.POSER,
W.POSER
Bedeutung und klinisch-chemische Diagnostik des chronischen Abusus bromhaltiger Schlafmittel
Med.Klin. (1975),44, 1784 - 1789

40. MULLER, D.,J.
Bromide intoxication continues to occur
Tex.Med. (1968), 64, 72

41. PENTZ, R.,
O. STRUBELT,
C. GEHLHOFF
Therapeutische, toxische und letale Arzneimittelkonzentrationen im menschlichen Plasma
Dtsch.Ärzteblatt (1979), 43, 2815 - 2820

42. POECK, K. — Neurologie
Berlin-Heidelberg-New York,Springer (1977), 399

43. POSER, S., B.MÖLLER-OERLINGHAUSEN, W.Poser B.KLINGENFUSS — Abuse of Bromureides (Bromcarbamides), a new Addiction Problem in Germany
Abstract, Sixth international Congress of Pharmacology, 20.-25.7.(1975), Helsinki Finnland

44. POSER, W. — Pharmakokinetik - und dynamik der Bromureide
Dtsch.med. Wschr. (1977), 42, 1530 - 1531

45. POSER , W., M. ECHTERNKAMP S. POSER — Mißbrauch bromhaltiger Schlaf- und Beruhigungsmittel
Dtsch.Med. Wschr. (1974), 99, 2489

46. POSER, W. — Amtliche Begründung
Dtsch.Apoth.Ztg. (1978), 9, 319 - 323

47. PRILL, A. — Die Affektion des Nervensystems bei der Brom-Intoxikation
Zbl.ges.Neurol.Psychiat.(1975), 212, 532

48. QUADBECK, G., H. HELMCHEN — Die Blut-Hirnschranke
Dtsch.Med.Wschr.(1957), 34, 1377 -1382

49. RAUCHFLEISCH, U. — Aussagemöglichkeiten des Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)in der klinisch-psychodiagnostischen Praxis. Ergebnisse einer vergleichend-experimentellen Untersuchung am psychisch Gesunden, Süchtigen (Alkohol- und Drogenabhängigen) und Neurotikern
Schweiz.Archiv f.Neurol.,Neurochirurg.u. Psychiat.(1971), 108, 395 - 406

50. RAUWS, A.,G. — Determination of Bromisoval and Carbromal in biological material
J.Pharm.Pharmacol. (1969), 5, 283 - 286

51. SAINSBURY, M.J. — Drug dependence in admission centre patients
Med.J.Aust.(1967), 2, 18

52. SCHULTE-TÖLLE
Psychiatrie
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1975), 107

53. SHARPLESS, S.K.
Hypnotics an Sedatives II Miscellaneous Agents
In:The Pharmacological Basis of Therapeutics
p.121 - 134 (eds.GOODMANN, L.S. and A.GILMAN)
London (1970)

54. SPEER, CH., B.KELLERMANN, S.POSER, B.MÖLLER-OERLINGHAUSEN, W.POSER
Unser Suchtproblem Nr.2: Chronischer Mißbrauch von Bromureiden
Dtsch.Apoth.Ztg.(1977), 21, 785 - 789

55. STEGER, F.
Diagnostische Probleme um ein altbekanntes Schlafmittel; akute Carbromalvergiftung
Fortschr.Med.(1965), 24, 969 - 970

56. STEWART, R.B.
Bromide Intoxication from a Nonprescription Medication
Amer.J.Hosp.Pharma (1973), 30, 85 - 86

57. TRETHOWAN, W.H., T. PAULOFF
A clinical and experimental study of bromide intoxication, with special reference to bromureides
Med.H.Aust.(1962), 49, 229 - 232

58. VELVART, J. J.P.LORENT MUNDAMPALLI
Zur akuten Gefährdung durch bromhaltige Schlafmittel
Schweiz.Rundschau Med.Praxis (1973),62

59. WIRTH, W. G. HECHT, C. GLOXHUBER
Toxikologie Fibel
Thieme, Stuttgart (1971)

60. FEUERLEIN, W. Psychiatrische Aspekte des Rauschmittelmißbrauchs
Bayer.Ärzteblatt(1971),6, 573 - 585

61. FEUERLEIN, W. Sucht und Suicidehandlungen
Münch.med.Wschr.(1975),197 - 200

62. GROSSMANN, H.P. Die Persönlichkeitserforschung des inhaftierten Rechtsbrechers
Enke, Stuttgart (1972)

63. HELL, D.
U.BAUMANN,
J.ANGST 20. Deutscher Kongreß für ärztliche Fortbildung
Medical Tribune (1972), 22

64. KIELHOLZ, P.,
D.LADEWIG Die Drogenabhängigkeit des modernen Menschen
J.F. Lehmanns München (1972)

65. LADEWIG, D. Krisenintervention bei Suchtkranken
Therapiewoche (1978), 28, 2839-2848

66. SATTES, H. Arzneimittel: Gewöhnung und Sucht
Monatskurse für ärztliche Fortbildung (1979), 29, 218 - 223

67. SATTES, H. Psychische Spannungszustände und Sucht
Med.Kln.(1972), 2, 60 - 64

68. STILLE, G. Gefahren bei Mißbrauch von Schlafmitteln und Beruhigungsmitteln
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.(1977),83,928-932

Lebenslauf

Geboren am 3.4.1947 in Erlangen

1953 Volksschule in Kempten im Allgäu

1958 Eintritt in die Oberrealschule Kempten im Allgäu

1960 Fortsetzung der Oberrealschule in Prien am Chiemsee

1968 Abitur am Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium in Prien am Chiemsee

1972 Vordiplom in Chemie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät München und Wechsel zur Medizinischen Fakultät München

1973 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

1974 Ärztliche Vorprüfung

1978 Staatsexamen an der Medizinischen Fakultät München

1979/1980 Achtmonatige Medizinalassistentenzeit auf der Abteilung für innere Krankheiten am Kreiskrankenhaus Prien am Chiemsee

Nikolaus Anemueller